Aus der Kinderklinik
des DRK-Rittbergkrankenhauses Berlin-Lichterfelde
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schäfer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR KÖRPER- UND GEHIRNGEWICHTSENTWICKLUNG PRAENATAL ALKOHOLEXPONIERTER RATTEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörg Schweigler
aus
Freiburg im Breisgau

1985

Aus der Kinderklinik des
DRK-Rittbergkrankenhauses
Berlin-Lichterfelde
Direktor:
Prof. Dr. med. H. Schäfer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR KÖRPER- UND GEHIRNGEWICHTSENTWICKLUNG PRAENATAL ALKOHOLEXPONIERTER RATTEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jörg Schweigler
aus
Freiburg im Breisgau

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. L. Spohr

Co-Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Ferszt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.3.1985

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

ZUR

KÖRPER- UND GEHIRNGEWICHTSENTWICKLUNG PRAENATAL

ALKOHOLEXPONIERTER RATTEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0044

INHALT

A EINLEITUNG 11

1. Soziale und medizinische Probleme des Alkoholkonsums 11

2. Die Alkoholembryopathie - AE 12
2.1 Klinik der Alkoholembryopathie 12
2.2 Pathogenese der Alkoholembryopathie 16
2.3 Tierversuche zur Alkoholembryopathie 20

3. Fragestellung 23

B METHODIK UND MESSUNGEN 24

1. Methoden 24
1.1 Material 24
1.2 Tierstallbedingungen 25
1.3 Ernährung 27
1.4 Versuchsaufbau 28

2. Untersuchungsparameter 28
2.1 Mortalität 28
2.2 Entwicklung des Körpergewichts 28
2.3 Entwicklung des Hirngewichts 28
2.4 Serumspiegel von Zink, Thyroxin und Trijodthyronin 29
2.5 Lichtmikroskopische Untersuchungen des Cerebellums 29

C ERGEBNISSE 30

1. Schwangerschaftsrate 30

2. Wurfgrößen 30

3. Einteilung der Versuchsgruppen 30

4. Mortalität 31
4.1 Perinatale Mortalität 31
4.2 Kumulative Mortalität 32

5. Öffnung der Augen 33

6. Gewichtsentwicklung 38
6.1 Müttergewichte 38
6.2 Gewichtsentwicklung der Jungtiere 41
6.3 Gehirngewichte 64
6.4 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht 65
6.5 Relation Lebergewicht zu Körpergewicht 74

7. Serumspiegel von Zink, Thyroxin und Trijodthyronin 74
7.1 Serumspiegel von Zink 74
7.2 Serumspiegel von Thyroxin und Trijodthyronin 77

8. Histogenese des Kleinhirnwurms 80

D DISKUSSION UND KRITIK 85

E ZUSAMMENFASSUNG 94

F LITERATUR 97

LEBENSLAUF 104

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abb. 1	Darstellung der unterschiedlichen teratogenen Sensitivität des wachsenden Organismus in utero	16
Abb. 2	Mortalität	35
Abb. 3	Geburtsmortalität	35
Abb. 4	Termin des Augenöffnens	36
Abb. 5	Augen offen	37
Abb. 6	Gewichtsentwicklung der Mütter während der Schwangerschaft	39
Abb. 7	Müttergewichte post partum	40
Abb. 8	Geburtsgewichte	43
Abb. 9	Gewichtsentwicklung der Jungtiere	44
Abb. 10	Aufnahme zweier Ratten im Alkoholversuch am Tag 12	46
Abb. 11	Regressionsgeraden aller Versuchsgruppen	53
Abb. 12	Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe AA unter Berücksichtigung der Streubreite	54
Abb. 13	Regressionsgerade	55
Abb. 14	Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe KKST unter Berücksichtigung der Streubreite	56
Abb. 15	Regressionsgerade	57
Abb. 16	Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe AKST unter Berücksichtigung der Streubreite	58
Abb. 17	Regressionsgerade	59
Abb. 18	Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe KSTA unter Berücksichtigung der Streubreite	60
Abb. 19	Regressionsgerade	61
Abb. 20	Regressionsgeraden	62
Abb. 21	Regressionsgeraden	63
Abb. 22	Übersichtsaufnahmen von Gehirnen der Alkoholgruppe und Kontrollgruppe am Tag 8 (oben) und Tag 12 (unten)	66

Abb. 23 Entwicklung der Hirngewichte 68

Abb. 24 Entwicklung der Körpergewichte 68

Abb. 25 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und KKST 71

Abb. 26 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und AKST 72

Abb. 27 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und KSTA 73

Abb. 28 Zinkserumspiegel der Muttertiere und Jungtiere der Versuchsgruppen AA und KKST 76

Abb. 29 Serumspiegel von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3 der Alkoholgruppe (A) und der Kontrollgruppe (K) 79

Abb. 30 31 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat 81

Abb. 32 33 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat 82

Abb. 34 35 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat 83

Abb. 36 37 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat 84

Abb. 38 "growth spurt"; dargestellt sind die unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten des Gehirns beim Menschen (M) und bei der Ratte (R) (Modifiziert nach Davison and Dobbing 1968) 88

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tab. 1	Zahlen zum Alkoholismus in Deutschland	11
Tab. 2	Die Alkoholembryopathie: Klinische Merkmale	14
Tab. 3	Flüssigdiät Stardit^{R}	26
Tab. 4	Übersicht in den Wurfgrößen der Alkohol- und Kontrollgruppe	31
Tab. 5	Gruppenaufteilung im postnatalen Versuch	32
Tab. 6	Übersicht zur Mortalität	34
Tab. 7	Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Schwangerschaft	39
Tab. 8	Übersicht zur postnatalen Körpergewichtsentwicklung (in g) der 4 Versuchsgruppen	42
Tab. 9	Körpergewichte der Versuchsgruppe AA, geordnet nach Wurfgrößen	47
Tab. 10	Körpergewicht der Versuchsgruppe KKST, geordnet nach Wurfgrößen	49
Tab. 11	Körpergewichte der Versuchsgruppe AKST, geordnet nach Wurfgrößen	51
Tab. 12	Körpergewichte der Versuchsgruppe KSTA geordnet nach Wurfgrößen	52
Tab. 13	Entwicklung der absoluten Gehirngewichte	67
Tab. 14	Relation Hirngewicht zu Körpergewicht Q % aller 4 Versuchsgruppen	69
Tab. 15	Relation Lebergewicht/Körpergewicht aller 4 Versuchsgruppen	70
Tab. 16	Zinkserumspiegel der Muttertiere und ihrer Nachkommen der Alkoholgruppe AA und der Kontrollgruppe KKST	75
Tab. 17	Übersicht zum Thyroxinspiegel (T_4) und Trijodthyroninspiegel (T_3)	78

A EINLEITUNG

1. Soziale und medizinische Probleme des Alkoholkonsums

Der ständig steigende Alkoholkonsum ist in den letzten Jahrzehnten in den westlichen Industrienationen hinsichtlich seiner Suchtproblematik und den damit verbundenen sozio-ökonomischen Folgeerscheinungen zu einem auch heute noch oft unterschätzten medizinischen und gesellschaftlichen Problem geworden. So ist der Alkoholkonsum in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten 2 Jahrzehnten um das dreifache gestiegen und liegt heute bei etwa 13 Litern reinen Alkohols pro Einwohner und Jahr. Dies ergibt einen täglichen Konsum pro Person von 35 g Äthanol. Nimmt man an, daß nur jeder zweite regelmäßig Alkohol zu sich nimmt, erhöht sich diese Zahl auf 70 g Äthanol täglich.
Dieser Wert liegt bereits dicht unterhalb des toxischen Bereichs, der mit 80 - 160 g pro Tag angenommen wird (Müting 1978; Feuerlein 1975). In der Bundesrepublik Deutschland gibt es etwa 1,8 Millionen Alkoholkranke, darunter 400.000 Frauen, unter denen die weiblichen Jugendlichen mit einer Zahl von 50.000 einen ständig zunehmenden Anteil ausmachen (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren, Hamm 1982) (Tab. 1)

Tab. 1 Zahlen zum Alkoholismus in Deutschland

	Bundesrepublik	Westberlin
Alkoholkrank	1.8 Mill. *	40–60.000 **
Frauen (20%)	400.000	15.000
Jugendliche (10%)	180.000	6.000
weibl. Jugendliche	50.000	1.500

* Dt. Hauptstelle f. Suchtgefahren, Hamm (1981)

** Landesstelle f. Suchtgefahren, Berlin (1982)

Exakte Daten über die Häufigkeit von Schäden bei Neugeborenen, deren Mutter während der Schwangerschaft exzessiven Alkoholmißbrauch trieb, liegen noch nicht vor. Olegard und Mitarbeiter (1979) fanden in Göteborg eine hohe Inzidenz alkoholbedingter kindlicher Schäden. Bei 1 unter 300 Geburten fanden sich Zeichen eines durch Alkohol verursachten Krankheitsbildes. Auf Westdeutschland übertragen, müßte man demnach mit etwa 1.800 derartiger Fälle im Jahr rechnen.

2. Die Alkoholembryopathie - AE

2.1 Klinik der Alkoholembryopathie

Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum schwangerer Frauen und Schäden der Kinder finden sich schon seit langer Zeit in Mythen, Überlieferungen und Volksweisheiten. Brautleuten aus Spartha war es untersagt, in der Hochzeitsnacht Wein zu trinken, damit, wie es hieß, keine mißgebildeten Kinder empfangen würden (Haggard und Jellinek 1942). Der Arzt William Sullivan stellte 1899 in einem Liverpooler Gefängnis eine erhöhte Zahl von Aborten und Fehlgeburten sowie eine größere Epilepsierate der Nachkommen chronisch alkoholkranker Frauen fest.
Siebzig Jahre später stellten in Frankreich Lamache (1967) und Lemoine (1968) intrauterinen und postpartalen Minderwuchs, statomotorische und geistige Entwicklungsverzögerung sowie angeborene Mißbildungen bei 127 Kindern alkoholkranker Mütter fest. Die Bedeutung dieser Publikationen wurde jedoch international nicht erkannt, so daß es Jones und Smith 1973 vorbehalten war, mit dem von ihnen geprägten Begriff des "Fetal Alcohol Syndrome" auf den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum der Mütter und eines Dysmorphie-Syndroms der Kinder hinzuweisen.
Die zahlreiche Literatur der darauffolgenden Jahre, die sich mit dem klinischen Erscheinungsbild beschäftigte, fiel durch die Vielzahl der beschriebenen Symptome wie auch durch die Be-

richte über die unterschiedlichen Ausprägungen auf (Jones und Smith 1973, 74, 75; Majewski und Mitarb. 1976, 78, 79; Hanson und Mitarb. 1976; Kyllermann und Mitarb. 1977; Olegard und Mitarb. 1979; Wilson und Mitarb. 1978; Spohr und Mitarb. 1981).
Keines der auftretenden Symptome kann für sich allein zur Diagnose führen; erst das Zusammentreffen eines typischen Schädigungsmusters ergibt das Bild des Syndroms, wobei naturgemäß die Diagnose der leichten Formen durch die fließenden Übergänge zum Normalen schwierig ist. Majewski et al. hatten bis 1979 in Deutschland 95 Kinder untersucht und dabei 25 der wichtigsten Symptome nach ihrer Häufigkeit gewertet und das Krankheitsbild in drei Schweregrade aufgeteilt. Von ihnen wurde der heute in Deutschland häufiger benutzte Begriff der Alkoholembryopathie geprägt.
Nestler, Spohr und Steinhausen (1981) erstellten eine Tabelle der klinischen Symptome, mit deren Hilfe, zusammen mit der Alkoholanamnese der Mutter, frühzeitig die Diagnose gestellt und die notwendigen therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden können (Tab. 2).
So sind die Kardinalsymptome der Alkoholembryopathie die prä- und postnatale Dystrophie, der Mikrozephalus, die statomotorische und geistige Retardierung, die Muskelhypotonie und/oder Hyperaktivität bei fast allen Patienten zu finden, wobei die Hyoptonie des Säuglingsalters in Form von Trinkschwäche und Gedeihstörung sehr oft von Hyperaktivität, verbunden mit leichter Ataxie, bei den älteren Kindern abgelöst wird.
Die statomotorische Entwicklungsstörung, die am ausgeprägtesten in den ersten zwei Lebensjahren ist, kann bei intensiver Betreuung besser ausgeglichen werden, während die geistige Retardierung mit zunehmendem Alter immer deutlicher zu werden scheint (Nestler und Mitarb. 1981). Das Ausmaß der mentalen Retardierung scheint zu korrelieren mit dem klinischen Bild. Kinder mit schwerer Alkoholembryopathie lassen die größten Defizite erkennen, während Patienten mit geringer klinischer Symptomatik diskretere Störungen ihrer geistigen Entwicklung aufweisen.

Tab. 2 Die Alkoholembryopathie: Klinische Merkmale

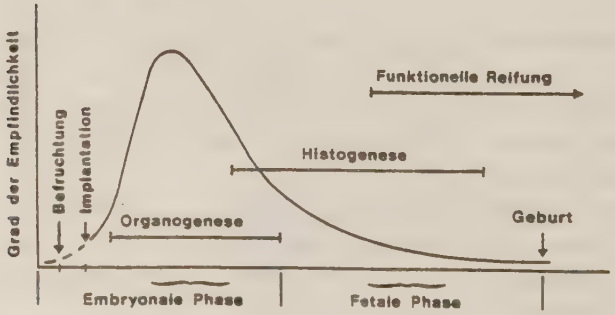
A.	KARDINALSYMPTOME
	PRÄ/POSTNATALE DYSTROPHIE MIKROZEPHALUS STATOMOT./MENTALE RETARDIERUNG HYPERAKTIVITÄT
B.	KRANIOFAZIALE DYSMORPHIE
1. AUGE:	EPIKANTHUS BLEPHAROPHIMOSE/PTOSIS ANTIMONGOLOIDE LIDACHSE STRABISMUS MYOPIE (SELTEN)
2. OHR:	OHRDYSPLASIE
3. NASE:	KURZER NASENRÜCKEN NASOLABIALFALTEN
4. MUND:	SCHMALES LIPPENROT HOHER GAUMEN/GAUMENSPALTE
5. UNTER-KIEFER:	RETROGENIE
C.	FAKULTATIVE SYMPTOME
1. KARDIOVASKULÄRE STÖRUNGEN	HERZFEHLER HÄMANGIOME
2. UROGENITALE FEHLBILDUNGEN	GENITALANOMALIEN: -HYPOSPADIE -KLITORISHYPERTROPHIE STEISSBEINGRÜBCHEN NIERENFEHLBILDUNGEN HERNIEN
3. SKELETTANOMALIEN	HANDFEHLBILDUNGEN: -KLINODAKTYLIE -KAMPTODAKTYLIE -NAGELHYPOPLASIE -ANORMALE HANDFURCHEN SUPPINATIONSHEMMUNG: -FINGER -ELLBOGEN HÜFTLUXATION TRICHTERBRUST

Das Auftreten eines Mikrozephalus scheint mit dem Schweregrad der Alkoholembryopathie zu korrelieren und ist oft bereits bei der Geburt sichtbar.
Majewski (1979) stellte bei 76 Kindern einen konstant zu kleinen Kopfumfang fest, während das Gewicht und die Körpergröße sich um das 6. - 9. Lebensjahr dem Altersdurchschnitt angeglichen hatten.
Die bis heute wenigen Obduktionsbefunde (Jones und Mitarb. 1975; Clarren und Mitarb. 1978; Pfeiffer und Mitarb. 1979 und Wisnewski et al. 1984) ergaben ein großes Spektrum struktureller und morphologischer Fehlbildungen, ohne daß ein einheitliches Schädigungsmuster für die AE erkennbar wurde. Zerebellare Dysplasien und heterotope "cell-cluster" als Folge neuronaler und glialer Migrationsstörungen (Clarren und Mitarb. 1978) wurden ebenso beschrieben wie vereinzeltes Auftreten von Porenzephalus, Agenesie des Corpus callosum und Hydranenzephalus (Pfeiffer und Mitarb. 1979).
Herzfehler in Form von Vorhof- und Ventrikelseptumdefekten sowie Pulmonalstenosen und Ductus Botalli persistens sind die am schwerwiegendsten fakultativen Symptome und treten mit einer Häufigkeit von etwa 25 % auf (Löser und Mitarb. 1976).
Sind die genitalen Fehlbildungen oft nur diskret ausgebildet, imponieren schwere Nierenfehlbildungen bei einem geringen Teil schwer erkrankter Kinder.
Beschrieben wurden ein- oder beidseitig ausgeprägte Nierenhypoplasien, Megauretheren, Hydronephrosen, Ureter duplex und Doppelnieren (Palmer und Mitarb. 1974; De Beukelaer, Randall 1977; Quazi und Mitarb. 1979).
Handfurchenveränderungen in Form von typischen Dreifingerfurchen sowie rudimentären Fünffingerfurchen sind häufig beschrieben worden (Palmer und Mitarb. 1974; Hanson und Mitarb. 1976; Majewski 1978). Skelettanomalien wie Klinodaktylie, Kamptodaktylie, Hüftluxation und Trichterbrust sind weitere auffällige Veränderungen (Nestler et al. 1981).

2.2 Pathogenese der Alkoholembryopathie

Die Frage nach der möglichen teratotoxischen Wirkung einer Substanz hat in den letzten Jahrzehnten, nicht zuletzt durch die verheerenden Folgen der Thalidomid-Einnahme während der Schwangerschaft Ende der Fünfziger Jahre, eine immer größere Bedeutung gewonnen. Dabei gingen die Untersuchungen nicht nur in Richtung der Klassifizierung von Substanzen, sondern man forschte auch über den Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Einnahme der Substanz und dem Grad der Ausprägung von auftretenden Mißbildungen. Es zeigte sich, daß besonders während der embryonalen Phase, die auch die Zeit der Organogenese umfaßt, die teratogene Sensitivität des wachsenden Organismus am größten ist (Abb. 1; modifiziert nach I. G. Wilson 1973).

Abb. 1 Darstellung der unterschiedlichen teratogenen Sensitivität des wachsenden Organismus in utero



Obwohl Alkohol, oder einer seiner Metaboliten, als primär schädigendes Agens angesehen wird, ist die Pathogenese der Alkoholembryopathie bis heute nicht sicher geklärt.
Diskutiert wird vor allem die Frage, inwieweit zusätzlich zum Alkoholkonsum der oft zu beobachtende Nikotinabusus, die Einnahme möglicher Medikamente, sowie eine unzureichende Ernährung bei der Entstehung der Alkoholembryopathie eine Rolle spielen.

Es wurde gezeigt, daß Unterernährung der Mütter sowie Nikotinabusus in der Schwangerschaft zwar eine kindliche Längen- und Gewichtsreduktion induzieren, aber eine Schädigung im Sinne einer ausgeprägten Alkoholembryopathie nicht auftrat (Naeye und Mitarb. 1973; Clarren and Smith 1978 a).

Durch tierexperimentelle Untersuchungen konnte in den letzten Jahren der spezifisch teratogene Effekt des Alkohols nachgewiesen werden.

Chernoff (1977) gelang es, durch orale Zufuhr von Alkohol an Mäusen, ein der humanen Alkoholembryopathie ähnliches Schädigungsmuster bei den Nachkommen zu erzeugen.

Alkohol passiert ungehindert die Plazenta sowie die Blut-Hirn-Schranke des Feten und findet sich in gleichen Serumkonzentrationen wie bei der Mutter (Mann und Mitarb. 1975). Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, daß nach Alkoholgabe an trächtigen Ratten schon nach 10 Minuten die gleichen Blutalkoholwerte im Fetus vorlagen.

Acetaldehyd als direktes Dehydrogenierungsprodukt des Äthanols erreichte in der Plazenta nur 25 % des normalen Blutspiegels der Mutter und konnte überraschenderweise nicht im fetalen Gewebe nachgewiesen werden (Sippel und Kesäniemi 1975).

In weiteren Versuchen zeigte sich, daß die Plazenta in der Lage ist, Acetaldehyd in hohem Maße zu oxidieren, und somit den Fetus vor der direkt toxischen Wirkung des Azetaldehyds schützt (Sippel und Kesäniemi 1975). Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß 3 bis 4 mal höhere Konzentrationen an Azetaldehyd bei chronischen Alkoholikerinnen im Gegensatz zu Nicht-Trinkerinnen, die vorher die gleich hohe Alkoholdosis zu sich genommen hatten, gefunden wurden (Veghelyi, 1978).

Der die Plazenta überschreitende Alkohol verteilt sich rasch im unreifen fetalen Gewebe und kann in den verschiedenen Organen in unterschiedlichen Konzentrationen gemessen werden (Hollstedt und Mitarb. 1970). So konnten Ho und Mitarb. (1972) 15 Min. nach i. v. Applikation von Alkohol bei trächtigen Affen und Hamstern Äthanol in der Leber, Pankreas, Niere, Lunge, Thymus,

Herz und der Muskulatur der Feten nachweisen. Im Gehirn traten unterschiedliche Konzentrationen auf, wobei der Alkohol besonders im Cerebellum akkumulierte.
Äthanol kann von der kindlichen Leber nur in sehr geringem Maße oxidiert werden, da die hierfür notwendige Alkoholdehydrogenase im kindlichen Organismus nur in minimalen Dosen vorhanden ist. Pikkarainen und Raiha (1967) fanden ADH-Konzentrationen von weniger als 10 % eines Erwachsenen. Immer wieder wurde im Zusammenhang mit der Pathogenese der AE das Problem der nutritiven Mangelerscheinungen, wie zum Beispiel Proteinmangel oder Vit.-B.-Mangel (Majewski 1979) diskutiert.
Nach Clarren und Smith (1978 a) scheinen Unterernährung oder Fehlernährung als pathogenetischer Faktor der AE keine übergeordnete Rolle zu spielen, da in Ländern mit endemischer Unterernährung ohne zusätzlichen exzessiven Alkoholgenuß keine der AE ähnlichen Mißbildungssyndrome gefunden wurden (Clarren und Smith 1978 a).
Volk und Mitarb. (1979 u. 1980) berichten über eine gestörte Histogenese und eine verzögerte Synaptogenese des Cerebellums der Ratte bei der im Tierversuch erzeugten Alkoholembryopathie. Im Tierversuch konnte die hemmende Wirkung des Alkohols auf die cerebrale Proteinsynthese (Tewari und Noble 1976; Tewar 1978), den Proteinstoffwechsel im Herzmuskel (Mall et al. 1980) und in der Leber (Lieber 1978) nachgewiesen werden.
Nach Winick (1976) führt Mangelernährung während der Wachstumsphase des Gehirns zu Einschränkungen der DNA-Synthese und zu einer Verminderung der Zellzahl in verschiedenen Organen.
Volk (1980) kam zu dem Ergebnis, daß die im Tierversuch durch Alkoholintoxikation erzeugte intrauterine Hypothrophie und Verzögerung der postnatalen cerebralen Differenzierung mit den Befunden zu vergleichen sei, die nach Unterernährung und künstlich erzeugtem Proteinmangel im Tierversuch erhoben wurden.
Auf einen weiteren interessanten Zusammenhang wies Prasad (1979) hin, indem er feststellte, daß eine ganze Reihe von Symptomen bei der Alkoholembryopathie denen glich, die im Rahmen eines Zinkmangelsyndroms auftraten.

Zink spielt eine wichtige Rolle in der DNA- und Proteinsynthese und ist ein essentielles Mineral im Rahmen der Wachstumsphase (Shaw 1979).
So traten im tierexperimentellen Versuch nach Zinkrestriktion (Hurley und Mitarb. 1969, 1972) kleinere Wurfgrößen, erniedrigte Geburtsgewichte sowie in 98 % der Fälle Mißbildungen wie Anencaphalie und Hydrocephalus auf. Sandstead (1972) fand eine signifikant geringere Aktivität der DNA- und Proteinsynthese im Gehirn und in der Leber bei jungen Ratten, die von Ammen aufgezogen wurden, denen eine Nahrung ohne Zink angeboten wurde.
Mc Kenzie (1975) berichtet über Anorexie und Gewichtsverlust bei schwangeren Ratten sowie intrauterinem Gewichtsverlust, kleineren Gehirnen und einer geringeren Konzentration an DNA, Proteinen und Lipiden in der fetalen Leber.
1962 war von Sullivan zum ersten Mal auf den Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholgenuß und erniedrigtem Zinkserumspiegel hingewiesen worden.
Hellwig (1966) sowie Flynn (1981) bestätigten dieses Ergebnis, wobei Flynn sowohl im Serum chronisch alkoholkranker schwangerer Frauen als auch im Serum der Feten erniedrigte Zinkspiegel fand.
Jackson (1979) postulierte, daß jede Substanz, die den Zinkspiegel senkt, als potentiell teratotoxisch zu gelten hat.
Auf einen Zusammenhang zwischen Äthanol und Störung des Thyroxin-Haushalts im Rahmen der Alkoholembryopathie wies Kornguth (1979) hin, indem er im Tierexperiment bei Ratten, die während der Schwangerschaft Äthanol bekamen, und ihren Nachkommen am Tag 11 postnatal einen signifikant erniedrigten Thyroxin(T4)-Serumspiegel nachwies.
Frühere Studien hatten gezeigt, daß die Entwicklung des Kleinhirns bei der Ratte (Dadonne 1966) und beim Menschen (Racic 1975; Fisher 1977) in enger Beziehung zum zeitgerechten Auftreten von fetalem Thyroxin steht. So wurde nach einer im Tierexperiment erzeugten Hypothyreose bei schwangeren Ratten ein verringertes Körpergewicht (Bass 1973), ein kleineres Cerebellum,

eine verzögerte Migration der äußeren cerebellaren Körnerzellschicht (Kornguth 1977) sowie eine Verringerung der synaptischen Proteine (Clos 1973) gefunden.
Die Ähnlichkeit dieser Ergebnisse mit denen, die im Rahmen der tierexperimentellen Alkoholembryopathie zur Entwicklung des Cerebellums erzielt wurden, veranlaßten Kornguth, von einem möglicherweise identischen "pathway" zu sprechen.
Trotz der in den letzten 10 Jahren vollzogenen intensiven klinischen und tierexperimentellen Forschung, ist es bis heute nicht möglich gewesen, die Pathogenese der "Fetalen Alkoholembryopathie" in ihrer Komplexität aufzuklären.
Weder konnte nachgewiesen werden, daß die direkte teratotoxische Wirkung des Äthanols oder eines seiner Metaboliten für die Symptome der Alkoholembryopathie verantwortlich zu machen ist, noch konnten Untersuchungen zu einem multifaktoriellen Ansatz größere Klarheit über die Entstehung des Syndroms bringen.

2.3 Tierversuche zur Alkoholembryopathie

Eine ganze Reihe tierexperimenteller Untersuchungen zur Erforschung der Alkoholembryopathie sind bisher in der Literatur erwähnt.
Die meisten Experimente wurden an Mäusen (Chernoff et al. 1977) und an Ratten vorgenommen (Randall and Riley 1981; Abel 1982).
Hinsichtlich der Verabreichung von Alkohol sind eine ganze Reihe von Methoden gebräuchlich. So sind interperitoneale Injektionen, intravenöse und subcutane Injektionen sowie die Gabe über eine Flüssignahrung beschrieben (Randall and Riley 1981; Abel 1982).
Die Dosis des verabreichten Alkohols wird in Prozent der Kalorien oder in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.
Die Verfahrensweisen zur postnatalen Untersuchung sind ebenfalls sehr unterschiedlich.

Die Tiere werden teilweise jeden Tag, teilweise nur an speziellen Tagen untersucht; einige der Untersucher ersetzten die Mütter durch Ammen, andere beließen die Mütter und gaben Alkohol auch in der postnatelen Phase.
Wurfgrößen wurden entweder belassen oder einander angeglichen.

Randall and Riley (1981) erstellten vier Kriterien zur qualitativen Vergleichbarkeit eines Tiermodells auf:

1. Es muß eine isokalorische Ernährung (z. B. pair-feeding) der Versuchstiere und der Kontrolltiere gewährleistet sein.

2. Der Äthanolspiegel im Serum der schwangeren Mütter sollte bestimmt werden.

3. Um einen maternalen Effekt gegen den toxischen Effekt des Alkohols abgrenzen zu können, muß ein Teil der Mütter gegen Ammen ausgetauscht werden, wobei ein Austausch über Kreuz ("cross-fostering") zu bevorzugen ist.

4. Wurfgrößen sollten auf ein statistisches Mittelmaß angeglichen werden, um eine exakte Vergleichbarkeit hinsichtlich der postnatalen Lebensbedingungen zu erzielen.

3. Fragestellung

Anhand der vorhergehenden Ausführungen sollen folgende Fragen tierexperimentell geklärt werden:

1. Welche Auswirkungen hat die chronische Alkoholexposition in der Schwangerschaft auf die Körper- und Gehirngewichtsentwicklung der Nachkommen bei Ratten?

2. Ist ein Ansteigen der peri- und postnatalen Mortalität bei Alkoholexposition zu verzeichnen?

3. Welche Rolle kommt einer postnatal weitergeführten Alkoholgabe hinsichtlich der Gewichtsentwicklung von Körper und Gehirn sowie der Mortalität zu? (s. hierzu S. 78)

4. Sind die im Rahmen einer tierexperimentell erzeugten Alkoholembryopathie auftretenden Symptome reversibel oder müssen sie als irreversible Schädigungen betrachtet werden?

5. Ist der potentiell direkte toxische Effekt des Alkohols gegenüber einer nutritiven Mangelsituation im Tierexperiment abgrenzbar?

6. Lassen sich Abweichungen im Hormonhaushalt (T3, T4) und im Mineralstoffwechsel (Zink) nachweisen?

7. Wie wirkt sich chronische prae- und postnatale Alkoholexposition auf das Cerebellum während bestimmter neuronaler Reifungsperioden aus?

B METHODIK UND MESSUNGEN

1. Methoden

1.1 Material

Als Versuchstiere hatten wir 135 weibliche Wistar-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 175,66 g (151 - 202 g) zur Verfügung.
Paarung:
Nach dem Zusammenbringen mit einer entsprechenden Anzahl männlicher Tiere wurde nach jeder Nacht ein Vaginalabstrich durchgeführt. Der Zeitpunkt eines positiven Spermiennachweises wurde als Tag O der Schwangerschaft gewertet. Die weiblichen Tiere wurden sodann in Makrolonkäfigen in Gruppen von je 8 Tieren untergebracht. Durch eine Kennzeichnung am Schwanz konnten die Tiere während des gesamten Versuches eindeutig identifiziert werden.

1.2 Tierstallbedingungen

Im Tierstall herrschten ein automatisch geregelter Tag-Nacht-Rhythmus, konstante Temperaturen sowie eine gleichbleibende Luftfeuchtigkeit. Durch eine Doppelschleuse mit Zwangsdusche, sterile Arbeitskleidung und das Autoklavieren der benötigten Gegenstände waren die Tiere vor schädigenden äußeren Einflüssen geschützt. Das Wiegen und Füttern der Tiere erfolgte jeweils um die gleiche Zeit.

1.3 Ernährung

Hinsichtlich der Verabreichung des Alkohols entschieden wir uns für eine Flüssigdiät (Stardit^{R} - Firma Lappe), die durch ihre Zusammensetzung dem Bedarf der Ratte optimal entspricht (Tab. 3).

Die Nahrung wurde in Trinkflaschen angeboten, der Nahrungswechsel erfolgte täglich zwischen 9 und 10 Uhr.

35 % der Kalorien wurden durch Alkohol ersetzt; die fertige Stardit-Alkoholmischung hatte einen Alkoholgehalt von 10 %.

55 ml Stardit mit Alkohol entsprachen somit 100 kcal (1 ml = 1,81 kcal), während bei der reinen Starditnahrung 73 ml 100 kcal ergaben (1 ml = 1,37 kcal).

Die Tiere bekamen ad libitum die Nahrung angeboten; der tägliche Kalorienverbrauch wurde sorgfältig registriert.

Die tatsächliche Nahrungsaufnahme ergab folgendes Bild:

Der Verbrauch der Kontrolltiere lag pro Tier bei 49,0 kcal/die = 35,8 ml Stardit-Flüssigkeitsnahrung (1. Woche: 45,0 +/- 3 kcal/die; 3. Woche: 53,7 +/- 3,4 kcal/die); der Verbrauch der Versuchstiere lag pro Tier bei 51,2 kcal/die = 28,3 ml Stardit-Alkohol-Mischung (1. Woche: 45,3 +/- 3,1 kcal/die; 3. Woche: 55,6 +/- 4,7 kcal/die). Die Versuchstiere erhielten 6 - 8 g/kg Körpergewicht 98 %igen Äthanol.

Die Berechnung der täglichen Nahrungsaufnahme der Versuchstiere (51,2 kcal/die) und der Kontrolltiere (49,0 kcal/die) ergab keinen signifikanten Unterschied, so daß eine isokalorische Ernährung gewährleistet war.

Der Blutalkoholspiegel der Versuchsmuttertiere wurde gaschromatographisch (nach Machata 1964) ermittelt und lag bei Werten von 0,1 - 1,3 %, wobei Maxima mit 1,1 % um Mitternacht und 1,3 % um 2 Uhr früh lagen.

Die Tiere wurden alle zwei Tage gewogen und am Tag 20 der Schwangerschaft in Einzelkäfige gesetzt.

Tab. 3 Flüssigdiät Stardit^{R}

100 g Stardit^{R} N enthalten:

Protein	20,0 g
Fett	3,3 g
Kohlenhydrate	64,0 g
davon Lactose	32,0 g
Glucose	2,1 g
Maltose	15,7 g
mehrfach und höher molekul.Saccharide	14,2 g
Mineralstoffe	5,3 g
davon Eisen	3,3 mg
Calcium	800 mg
Phosphor	650 mg
Natirum	350 mg
Kalium	1000 mg
Kupfer	28,2 µg
Zink	0,5 mg

Mineral- und Vitaminzusatz auf 100 g Stardit^{R}:

Vitamin A	1100 I.E.
Vitamin D_2	1,6 µg
Vitamin E-acetat	5,0 mg
Natriumascorbat	37,1 mg
Vitamin B_1	1,1 mg
Vitamin B_2	1,1 mg
Vitamin B_6	1,1 mg
Vitamin B_{12}	0,4 mcg
Nicotinamid	11,0 mg
Calcium-D-pantothenat	4,4 mg
Eisen(II)-sulfat	10,0 mg

100 g Stardit^{R} N enthalten 1553 KJ (366 Kcal)

1.4 Versuchsaufbau

Die Tiere warfen zwischen dem 10. und 22. Tag p. c. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Zeitpunktes der Geburt zwischen Versuchstieren und Kontrolltieren.
Einem Teil der Muttertiere wurde post partum weiterhin Alkohol zugeführt, so daß den Jungtieren über die Laktation auch nach der Geburt Alkohol zugeführt wurde.
Ein anderer Teil der Versuchsmuttertiere wurde von ihren Jungen entfernt und durch Kontrollmuttertiere ersetzt. Gleichzeitig wurde den Alkoholmuttertieren die Jungtiere der Kontrollmütter beigegeben (cross-fostering). Dabei wurde darauf geachtet, daß sich die Anzahl der Jungtiere für das Muttertier nach dem Tausch um nicht mehr als 1 als vor dem Tausch unterschied.
Die Wurfgrößen wurden belassen. Durch die hohe Anzahl an Versuchstieren war es uns möglich, etwaige Unterschiede in der Ausprägung einer tierexperimentellen Alkoholembryopathie in Abhängigkeit von der Wurfgröße zu erfassen.
Somit ergaben sich folgende Versuchsgruppen:

Alkoholmütter mit Alkoholjungen	Gruppe	**AA**
Kontrollmütter mit Kontrolljungen	Gruppe	**KKST**
Kontrollmütter mit Alkoholjungen	Gruppe	**AKST**
Alkoholmütter mit Kontrolljungen	Gruppe	**KSTA**

2. Untersuchungsparameter

2.1 Mortalität

Die perinatale Mortalität sowie die Sterberate bis zum Tag 20 wurden registriert. Nicht einbezogen wurden Würfe, die an den Tagen 1, 4, 8, 12, 16, 21 zur Datengewinnung bezüglich des Hirngewichts sowie zur histologischen Untersuchung des Cerebellums getötet wurden. Diese Tiere wurden durch Randomisierung ausgewählt, wobei jeweils der gesamte Wurf aus dem Versuch ausschied.

2.2 Entwicklung des Körpergewichts

Die Muttertiere wurden ab Tag 0 der Schwangerschaft alle 2 Tage gewogen.
Die Jungtiere wurden einzeln an den Tagen 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 23, 25, 30 und 34 gewogen. Am Tag 21 wurden die Jungtiere von den Müttern abgesetzt.
Die Tiere wurden beim Wiegen hinsichtlich der Fellentwicklung, dem Augenöffnen sowie ihrem Allgemeinzustand begutachtet.

2.3 Entwicklung des Hirngewichts

Das Hirngewicht wurde im Rahmen der Untersuchungen zur Entwicklung des Cerebellums an den Tagen 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 21 ermittelt. Dabei wurde neben dem absoluten Hirngewicht auch die Relation Hirngewicht/Körpergewicht festgestellt.

2.4 Bestimmung des Serumspiegels von Zink, Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3)

Die Zinkbestimmung erfolgte durch die Atomabsorptionsspektoskopie (AAS-Gerät; Perkins-Ebner) im Bundesgesundheitsamt Berlin (Prof. Dr. Bergmann). Die Seren wurden im Rahmen der Gehirnpräparationen an den entsprechenden Tötungstagen gewonnen. Bestimmt wurden die Seren der Versuchsgruppen AA und KKST an den Tagen 4, 8, 12, 16, 20 post partum. Die Seren der Muttertiere wurden ebenfalls zur Bestimmung des Zink-Serumspiegels gewonnen.

Die Schilddrüsenhormone der Rattenseren wurden radioimmunologisch im Nuklearmedizinischen Institut der Freien Universität Berlin (Priv. Doz. Dr. H. Meinhold) bestimmt. Zur Methodik der T_3-Bestimmung siehe Meinhold und Wenzel 1974 a und der T_4-Bestimmung siehe Meinhold und Wenzel 1974 b.

Gewonnen wurden die Seren der Versuchsgruppen AA und KKST am Tag 1, 4, 8, 12, 16, 20 post partum.

2.5 Lichtmikroskopische Untersuchungen

Am Tag 1, 4, 8, 12, 16 und 20 wurden Jungtiere zur lichtmikroskopischen Untersuchung des Cerebellums getötet.

Nach kurzer Äthernarkose wurden die Tiere decapitiert und das Gehirn aus der Hirnschale herausgeschält.

Gleichzeitig wurde die Leber entnommen und gewogen.

Die Gehirne wurden gewogen, in der sagitalen Medianebene geteilt und anschließend in Celloidin eingebettet.

Beurteilt wurde die Migration der Körnerzellen von der äußeren zur inneren Körnerzellschicht durch Vergleichen der Breite der Schichten an den jeweiligen Untersuchungstagen.

C ERGEBNISSE

1. Schwangerschaftsrate

Von 78 Tieren im Alkoholversuch trugen 66 Tiere aus, 12 Tiere warfen nicht; das entspricht einer Fehlrate von 15,38 %.
Bei den Kontrolltieren trugen 2 von 37 Tieren ihre Frucht nicht aus (5,50 %).

2. Wurfgrößen

Die Wurfgrößen umfaßten einen Bereich von 2 - 13 Tieren; die durchschnittliche Wurfgröße war bei beiden Gruppen identisch und lag bei den Versuchstieren bei 8,63 Jungen, bei den Kontrolltieren bei 8,45 je Muttertier (Tab. 4).

3. Einteilung der Versuchsgruppen

Kurz nach der Geburt wurden die Jungtiere, welche in den Ammenversuch hineingenommen werden sollten, von ihrer Mutter weggenommen und einem Muttertier der Kontrollgruppe beigegeben. Gleichzeitig wurden die Jungen der Kontrollmutter dem Muttertier der Alkoholgruppe beigegeben. Dabei wurde darauf geachtet, daß sich die Anzahl der Jungtiere in diesem "cross-fostering" pro Muttertier nicht mehr als um ein Jungtier vom Ausgangszustand unterschied. Für den weiteren Versuch ergaben sich somit 4 Versuchsgruppen mit insgesamt 89 Muttertieren und 757 Jungtieren (Tab.5).

Tab. 4 Übersicht an den Wurfgrößen der Alkohol- und Kontrollgruppe

Wurfgrößenhäufigkeiten		
	Alkohol	Kontrolle
Wurfgröße 2	1	1
Wurfgröße 3	2	2
Wurfgröße 4	2	1
Wurfgröße 5	4	0
Wurfgröße 6	3	2
Wurfgröße 7	7	3
Wurfgröße 8	8	3
Wurfgröße 9	12	5
Wurfgröße 10	14	8
Wurfgröße 11	7	6
Wurfgröße 12	4	3
Wurfgröße 13	2	0
Gesamt	66	34

4. Mortalität

4.1 Perinatale Mortalität

Von den 611 Jungen in der Alkoholgruppe waren 28 Tiere tot geboren oder starben innerhalb der ersten Stunden; dies entspricht einer perinatalen Mortalität von 4,51 %.
In der Kontrollgruppe lagen die Werte bei 10 von 455 Tieren; dies entspricht einer perinatalen Mortalität von 2,19 % (Abb. 3). Die perinatale Mortalität war bei den alkoholexponierten Jungen damit signifikant höher.

Tab. 5 Gruppenaufteilung im postnatalen Versuch

GRUPPE	ANZAHL N	
	MUTTERTIERE	JUNGTIERE
AA	43	356
AKST	12	105
KKST	23	191
KSTA	11	105

AA Alkoholjunge mit Alkoholmüttern
AKST Alkoholjunge mit Kontrollammen
KKST Kontrolljunge mit Kontrollmüttern
KSTA Kontrolljunge mit Alkoholammen

4.2 Kumulative Mortalität

Bis zum Tag 21, dem Tag, an dem die Jungtiere von ihrer Mutter oder Amme getrennt wurden, verstarben in der Versuchsgruppe AA 215 Tiere. Dies ergibt bei einer Gesamtzahl von 240 Tieren eine Gesamtmortalität von 89,58 %.
In der Versuchsgruppe KKST starben im gleichen Untersuchungszeitraum 13 von 115 Tieren = 11,3 %.
Von den 57 Jungtieren aus der Alkoholgruppe, die einer Kontrollamme beigegeben wurden (Gruppe AKST), starben 27 Tiere = 48 %.

25 Tiere von 59 starben in der Versuchsgruppe KSTA, in der Kontrolljungtiere einer Alkoholamme beigegeben waren. Hier lag die Mortalitätsrate bei 42,37 %.

AA	215 Tiere gestorben	=	89,58 %
KKST	13 Tiere gestorben	=	11,30 %
AKST	57 Tiere gestorben	=	48,00 %
KSTA	25 Tiere gestorben	=	42,37 %.

Der Unterschied zwischen Alkoholgruppe und Kontrollgruppe ist signifikant (Abb. 2).
Interessant war die Frage, inwieweit innerhalb der Versuchsgruppen immer ein ganzer Wurf von der Mortalität betroffen war, oder ob nur einzelne kranke Tiere eines ansonsten gesunden Wurfes starben.
Im Vergleich der Versuchsgruppen AA und KKST ergab sich, daß in der Alkoholgruppe von 26 betroffenen Würfen in 24 Fällen der ganze Wurf starb, während in der Kontrollgruppe lediglich einer von 6 Würfen komplett starb. Dies entspricht einer Prozentrate von 92,3 % (AA) gegenüber 16,66 % (KKST) (Tab. 6).

5. Öffnung der Augen

Alle Tiere der vier Versuchsgruppen öffneten zwischen Tag 15 und 18 die Augen. Dabei öffneten am Tag 16 der überwiegende Teil der Kontrolltiere die Augen (64,3 %), während die meisten Tiere der Alkoholgruppe am Tag 17 die Augen öffneten (Abb. 4). 35,7 % der Kontrolltiere hatten gegenüber 0 % der Alkoholtiere am Tag 15 die Augen geöffnet; am Tag 16 hatten schon alle Tiere der Versuchsgruppe KKST die Augen geöffnet, während es innerhalb der Gruppe AA erst 33,3 % waren. Dieser Unterschied ist signifikant (Abb. 5).

Tab. 6 Übersicht zur Mortalität

	Tiere insgesamt	Tiere gestorben	Würfe insgesamt	Würfe ganz betroffen	Mortalität %
AA	240	215	26	24(92.30%)	89.58 %
KEST	115	13	6	1(16.66%)	11.30 %
AKST	87	57	-	-	48.00 %
KSTA	59	23	-	-	42.37 %

Abb. 2 Mortalität

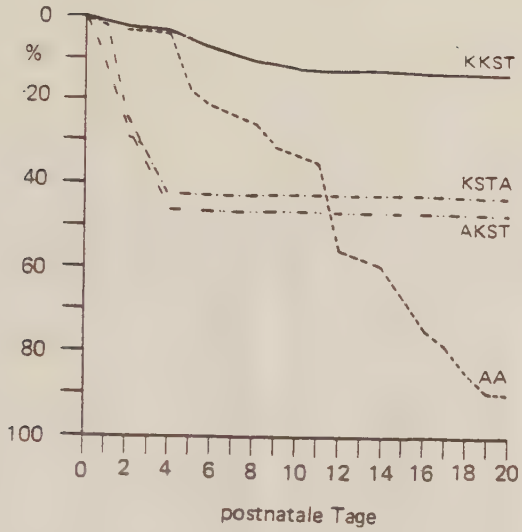


Abb. 3 Geburtsmortalität

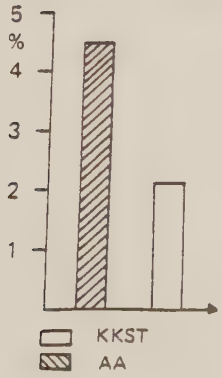
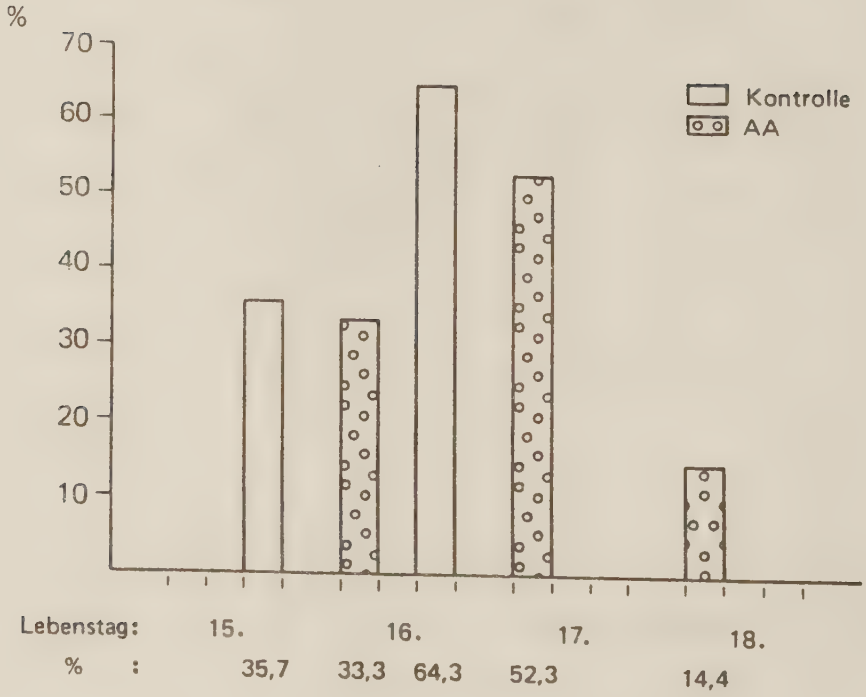
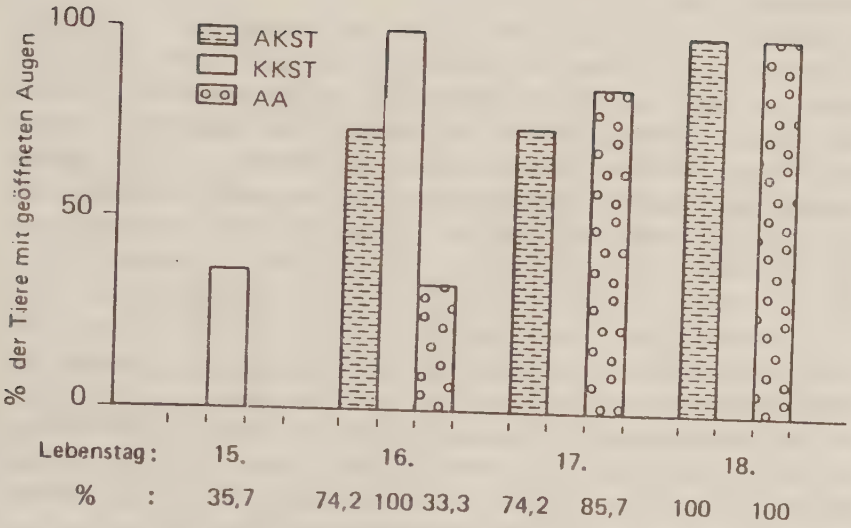


Abb. 4 Termin des Augenöffnens



Tab. 5 Augen offen

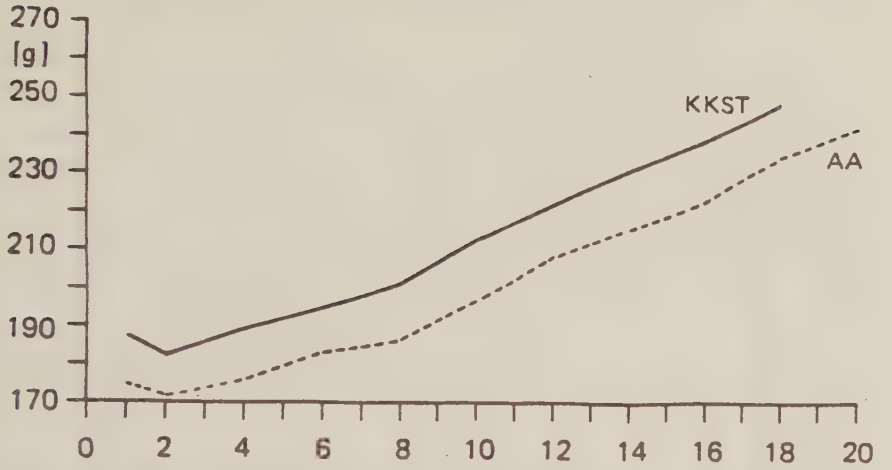


6. Gewichtsentwicklung

6.1 Müttergewichte

Das Durchschnittsgewicht der Muttertiere im Alkoholversuch betrug am Tag 1 der Schwangerschaft 174,97 g; das der Kontrollmuttertiere 186,93 g.
Am Tag 18 der Schwangerschaft wogen die Alkoholtiere im Durchschnitt 235,69 g; die Kontrolltiere 248,90 g. Dabei blieb die schon am Tag 1 bestehende Differenz in den Gewichten während der gesamten Schwangerschaft in gleichem Maße bestehen, jedoch war die prozentuale maternale Gewichtszunahme bis zur Geburt (Tag 21) identisch. Die durchschnittliche Gewichtszunahme der Alkoholmuttertiere innerhalb der ersten 18 Tage der Schwangerschaft betrug 6.58 g/100 kcal, die der Kontrollgruppe 7,02 g/100 kcal (Tab. 7 u. Abb. 6).
Berücksichtigt man hierbei auch, daß beide Versuchsgruppen eine nahezu identische Kalorienaufnahme pro Tag und Tier während der Schwangerschaft auswiesen (s. Kap. 1.3), so kann man eine gleiche Gewichtszunahme pro aufgenommene Kilocalorien konstatieren. Ein völlig anderes Bild bietet sich, wenn man die Müttergewichtsentwicklung beider Gruppen nach der Geburt vergleicht. Während die Muttertiere der Kontrollgruppe stetig an Gewicht zunahmen, verloren die Alkoholmuttertiere in den ersten 16 Tagen post partum sogar an Gewicht, um sich dann auf ein Gewicht einzupendeln, das dem kurz nach der Geburt entsprach (Abb. 7).

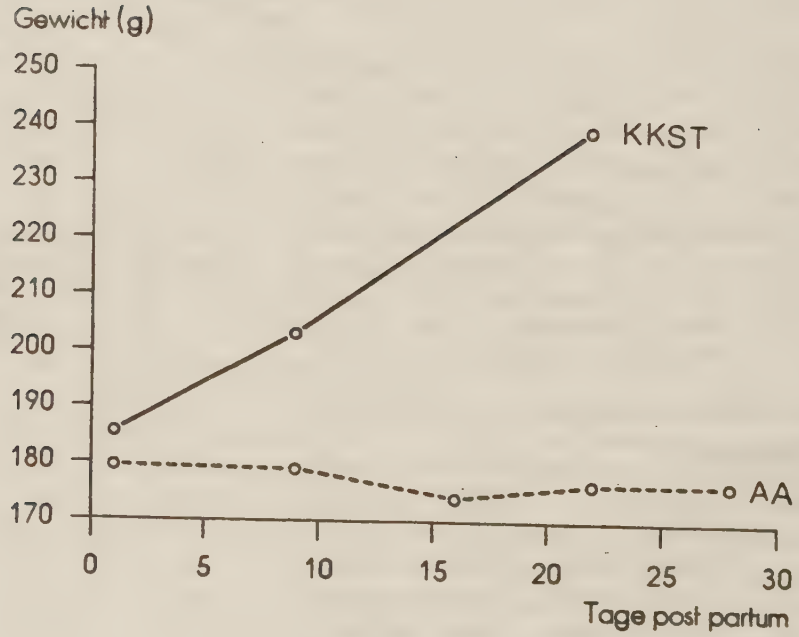
Abb. 6 Gewichtsentwicklung der Mütter während der Schwangerschaft



Tab. 7 Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Schwangerschaft

Müttergewichte:		
Tage	I Alkohol n = 78	II Stardit n = 37
1	174.975 ± 15.095	186.937 ± 14.636
2	171.392 ± 13.929	182.567 ± 15.157
4	176.166 ± 13.182	189.351 ± 15.155
6	183.717 ± 11.695	195.243 ± 12.830
8	188.089 ± 13.963	201.810 ± 16.545
10	197.269 ± 13.795	213.837 ± 10.188
12	208.025 ± 11.038	221.810 ± 11.115
14	216.311 ± 12.738	231.722 ± 12.346
16	223.230 ± 14.687	239.756 ± 14.032
18	235.697 ± 18.709	248.900 ± 20.473
20	243.837 ± 15.627	

Abb. 7 Müttergewichte post partum



6.2 Gewichtsentwicklung der Jungtiere

Das Geburtsgewicht der Jungtiere aus der Alkoholgruppe betrug 5,08 +/- 0,62 g; das Geburtsgewicht der Kontrolljungtiere lag bei 5,76 +/- 0,69 g (Abb. 8). Diese signifikante Differenz zwischen den Gruppen AA und KKST setzte sich über alle Tage fort, an denen das Körpergewicht gemessen wurde, wobei mit steigendem Lebensalter das Defizit im Körperwachstum immer größer wurde. Betrug am Tag 1 das Körpergewicht der Gruppe AA noch 92,22 % des Körpergewichts der Gruppe KKST, so waren es am Tag 20 nur noch 62,65 %. Die Jungtiere der Versuchsgruppe AKST, denen nach der Geburt eine Kontrollmutter als Amme beigegeben wurde, nahmen sehr stark an Gewicht zu. Lag das Körpergewicht mit 4,94 +/- 0,42 g noch signifikant unter dem der Kontrollgruppe KKST, so war am Tag 6 bereits mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 9,14 +/- 0,83 g zu 9,10 +/- 0,72 g von KKST die Differenz aufgeholt und am Tag 20 mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 27,05 +/- 2,10 g das durchschnittlich höchste Körpergewicht aller Versuchsgruppen erreicht.
In der Versuchsgruppe KSTA, in der Kontrolljungtiere eine Alkoholmutter als Amme beigegeben war, lag die Zunahme des Körpergewichts in etwa dem gleichen Rahmen wie bei KKST. Am Tag 8 lag das durchschnittliche Körpergewicht bei 8,81 +/- 0,50 g und damit unter dem Körpergewicht von KKST mit 10,51 +/- 0,79 g; am Tag 20 war das durchschnittliche Körpergewicht mit 23.17 +/- 2,11 g höher als das von KKST (Tab. 8 und Abb. 9).

Tab. 8 Übersicht zur postnatalen Körpergewichtsentwicklung (in g) der 4 Versuchsgruppen

	Tag 1	Tag 2	Tag 4	Tag 6
AA	5.46 ± 0.31	5.95 ± 0.38	6.89 ± 0.47	7.20 ± 0.52
KKST	5.92 ± 0.36	6.30 ± 0.44	7.59 ± 0.55	9.10 ± 0.72
AKST	4.94 ± 0.42	5.21 ± 0.53	7.34 ± 0.72	9.14 ± 0.83
KSTA	5.41 ± 0.38	5.59 ± 0.38	7.33 ± 0.41	7.81 ± 0.45

	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20
AA	7.79 ± 0.52	8.81 ± 0.62	9.18 ± 0.75	12.55 ± 1.23
KKST	10.51 ± 0.79	13.55 ± 0.97	16.14 ± 0.93	20.03 ± 1.25
AKST	11.11 ± 0.90	16.26 ± 1.02	22.17 ± 1.46	27.05 ± 2.10
KSTA	8.81 ± 0.50	12.99 ± 0.62	17.78 ± 0.95	23.17 ± 2.11

Abb. 8 Geburtsgewichte

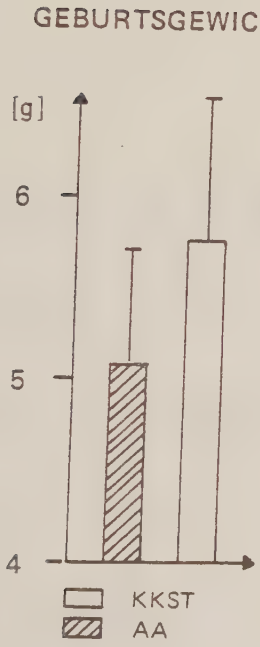
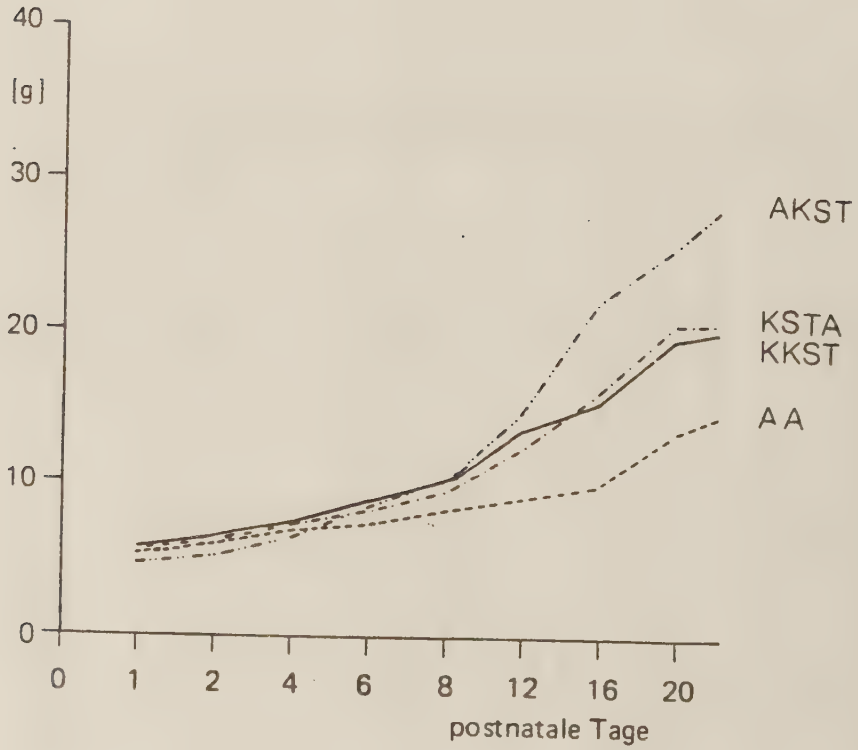


Abb. 9 Gewichtsentwicklung der Jungtiere



Da bei Durchsicht die Durchschnittswerte und Standardabweichungen sowohl innerhalb der Versuchsgruppe als auch zwischen den Versuchsgruppen eine deutliche Zunahme der Streubreite der Werte mit steigendem Lebensalter ergaben, untersuchten wir den möglichen Zusammenhang zwischen Wurfgröße und Gewichtsentwicklung der Tiere.

Dabei wurden die Regressionsgeraden der Gewichtsentwicklung der einzelnen Gruppen erstellt und miteinander verglichen. Für die Wurfgrößen 6 und 10 wurden für die beiden Versuchsgruppen AA und KKST die Regressionsgeraden erstellt und jeweils über den T-Test miteinander verglichen. Dabei ergab sich, daß sich die Regressionsgeraden der Gruppen AA und KKST über alle Tage signifikant unterscheiden (P 0,05) (Abb. 11 - 19).

Beim Vergleich der Wurfgrößen 6 und 10 zwischen den Versuchsgruppen AA und KKST konnte ab Tag 4 ebenfalls eine signifikante Differenz (P 0,05) festgestellt werden (Abb. 20 u. 21; Tab. 9 - 12).

Das Errechnen der Mittelwerte und ihrer Standardabweichungen aller gewonnenen Gewichtsdaten, die Erstellung der Regressionsgeraden sowie der Vergleich der Regressionsgeraden über den T-Test wurde unter Mitarbeit der Gesellschaft für wissenschaftliche Datenanalyse und Statistik mbH COMSTAT in Berlin vorgenommen.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

1. Die Mittelwerte der Körpergewichte der Alkoholgruppe AA sind über alle Tage signifikant kleiner im Vergleich zur Kontrollgruppe KKST. Eine Signifikanz an allen Tagen, an denen das Körpergewicht ermittelt wurde, ist beim Vergleich der Gruppen AKST zu KKST und KSTA zu KKST nicht festzustellen.
2. Die Regressionsgeraden der Körpergewichte der Gruppen AA zu KKST unterscheiden sich signifikant, wobei die Alkoholgruppe AA immer die kleineren Werte aufweist.
3. Für die kleinen (6) und großen (10) Wurfgrößen ergaben sich bei den Regressionsgeraden der Alkoholgruppe AA ab Tag 4 signifikant kleinere Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe KKST (Abb. 20 u. 21).

Abb. 10 **Aufnahme zweier Ratten im Alkoholversuch am Tag 12**

oben : Kontrolltier
unten: Alkoholtier

oben: Kontrolltier
KG : 12,77 g

unten: Alkoholtier
KG : 7,84 g

Tab. 9 Körpergewichte der Versuchsgruppe AA, geordnet nach Wurfgrößen

ALKOHOLSTUDIE I-> AAKG.DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG14	TAG20	TAG22	TAG27	TAG25	TAG30
MITTELWERT	2	5,74											
STANDARDABW.	2	1,07											
MITTELWERT	3	6,52	6,77	8,70	10,30	12,53	14,08	19,20	21,43	23,14	25,49	28,47	40,00
STANDARDABW.	3	0,21	0,41	0,72	0,78	0,91	0,90	1,32	1,68	1,00	1,80	1,92	1,78
MITTELWERT	4	5,85	5,69	6,27	7,27	7,55	10,41	12,15	12,78				
STANDARDABW.	4	0,12	0,11	0,17	0,14	0,19	0,52	0,63	1,23				
MITTELWERT	5	4,24	4,12	4,31	5,93	7,91	10,22	14,27	16,50	17,53	16,13		
STANDARDABW.	5	0,42	0,38	1,09	0,17	0,28	0,34	0,37	0,26	0,54	0,37		
MITTELWERT	5	5,31	5,98	8,06	9,26	13,01	16,72	17,72	18,34	20,96	20,42	25,14	33,10
STANDARDABW.	5	0,47	0,95	1,66	2,55	0,74	0,81	1,37	1,28	2,51	2,41	2,69	3,95
MITTELWERT	5	6,24	7,05	8,36	10,47	12,10	13,74	12,44	11,97				
STANDARDABW.	5	0,30	0,45	0,79	0,87	0,91	0,69	0,55	1,62				
MITTELWERT	5	5,41	5,95	7,20	8,74	9,74	11,94	11,95	13,05	13,66	12,35		
STANDARDABW.	5	0,30	0,46	0,66	0,69	0,91	0,88	0,63	1,18	1,00	0,84		
MITTELWERT	6	5,85	6,37	7,18	7,89	8,04	8,96	9,47	7,78				
STANDARDABW.	6	0,26	0,33	0,29	0,48	0,64	0,70	0,78	0,45				
MITTELWERT	6	6,65	7,84	9,39									
STANDARDABW.	6	0,29	0,28	0,39									
MITTELWERT	6	5,32	6,31	7,22	7,56	7,83	7,29	6,97					
STANDARDABW.	6	0,30	0,39	0,47	0,55	0,57	0,31	0,40					
MITTELWERT	7	6,22	7,23	8,31	9,95	10,61							
STANDARDABW.	7	0,50	0,50	0,67	0,70	0,75							
MITTELWERT	7	5,67	6,30	7,91	9,02	10,45	12,02						
STANDARDABW.	7	0,47	0,47	0,49	0,63	0,58	0,60						
MITTELWERT	7	5,58	6,20	7,75	9,53	10,42	10,40	8,88					
STANDARDABW.	7	0,46	0,70	0,62	0,97	0,99	1,05	1,12					
MITTELWERT	8	5,50	6,00	7,25	8,00	8,14	8,42	7,96					
STANDARDABW.	8	0,41	0,52	0,64	0,66	0,68	0,51	0,75					
MITTELWERT	8	5,27	6,13	7,61	9,04	10,11	10,70	11,96	12,35	12,42	11,98		
STANDARDABW.	8	0,32	0,48	0,50	0,54	0,70	0,74	0,84	1,24	1,54	1,37		
MITTELWERT	8	5,91											
STANDARDABW.	8	0,27											
MITTELWERT	8	5,60	6,18	6,89	6,58	6,01							
STANDARDABW.	8	0,31	0,36	0,48	0,56								
MITTELWERT	8	5,05	5,37	6,55	7,10	7,72							
STANDARDABW.	8	0,25	0,24	0,35	0,38	0,52							
MITTELWERT	8	5,32	5,16	6,17	7,04	7,64							
STANDARDABW.	8	0,34	0,36	0,37	0,31	0,36							
MITTELWERT	9	5,55											
STANDARDABW.	9	0,62											
MITTELWERT	9	5,14	4,72	4,18									
STANDARDABW.	9	0,31	0,20	0,22									
MITTELWERT	9	5,31	5,41	5,80	5,37								
STANDARDABW.	9	0,19	0,25	0,25	0,43								

Fortsetzung von Tab. 9

ALKOHOLSTUDIE r-z AGKG,DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG16	TAG20	TAG22	TAG23	TAG25	TAG30
MITTELWERT	9	4,54	5,23	6,01	6,79	6,14							
STANDARDABW.	9	0,08	0,20	0,23	0,07	0,19							
MITTELWERT	9	5,68	6,14	7,49	8,33	8,70	8,18						
STANDARDABW.	9	0,28	0,32	0,43	0,47	0,44	0,51						
MITTELWERT	9	5,52	5,95	7,23	8,51	9,39	9,48						
STANDARDABW.	9	0,38	0,49	0,47	0,58	0,67	0,64						
MITTELWERT	9	6,66											
STANDARDABW.	9	0,17											
MITTELWERT	9	5,13	5,14	5,80	6,01	5,74	5,63	5,28					
STANDARDABW.	9	0,28	0,34	0,51	0,35	0,36	0,39	0,44					
MITTELWERT	10	5,84	6,39	7,06	7,00	6,61	5,90						
STANDARDABW.	10	0,20	0,23	0,31	0,27	0,35	0,39						
MITTELWERT	10	5,07	5,68	6,61	7,13	7,50	9,04	9,18					
STANDARDABW.	10	0,41	0,45	0,51	0,42	0,51	0,68	0,86					
MITTELWERT	10	5,33	5,52	6,24	6,52	6,33							
STANDARDABW.	10	0,39	0,41	0,49	0,55	0,51							
MITTELWERT	10	4,89	5,30	5,55	4,98								
STANDARDABW.	10	0,23	0,33	0,30	0,48								
MITTELWERT	10	5,40	5,77	6,85	7,72	7,81	7,81	6,05					
STANDARDABW.	10	0,33	0,37	0,35	0,52	0,42	0,64	0,10					
MITTELWERT	10	5,46	5,95	7,19									
STANDARDABW.	10	0,32	0,31	0,29									
MITTELWERT	10	5,03	5,23	6,33	7,06	7,59							
STANDARDABW.	10	0,30	0,37	0,54	0,63	0,77							
MITTELWERT	10	5,59	6,09	7,14	7,94	8,22	7,15	6,70					
STANDARDABW.	10	0,44	0,42	0,46	0,41	0,32	0,23	0,24					
MITTELWERT	10	5,67	5,78	6,36	6,58	6,13							
STANDARDABW.	10	0,36	0,41	0,44	0,50	0,51							
MITTELWERT	11	4,95											
STANDARDABW.	11	0,31											
MITTELWERT	11	5,80	6,05	6,88	7,20	7,34	7,48						
STANDARDABW.	11	0,27	0,33	0,51	0,49	0,51	0,29						
MITTELWERT	11	4,92	5,41	5,35	4,96								
STANDARDABW.	11	0,45	0,41	0,37	0,40								
MITTELWERT	11	5,55	6,15	6,97	7,78	7,38	8,67	8,85	11,55	13,24	11,94	12,21	
STANDARDABW.	11	0,40	0,41	0,58	0,83	0,31	0,82	1,15	1,31	1,30	1,30		
MITTELWERT	11	5,10	5,54	6,33	6,93	6,24	8,86	9,79	11,15	10,19	11,10		
STANDARDABW.	11	0,45	0,29	0,44	0,56	0,57	0,88	1,10	1,16	1,88	0,79		
MITTELWERT	11	4,87	5,10	5,78	5,97	5,81	5,59	5,86					
STANDARDABW.	11	0,53	0,57	0,69	0,62	0,50	0,60	0,81					
MITTELWERT	12	5,34	5,63	6,46	6,80	6,52	6,91	6,61					
STANDARDABW.	12	0,31	0,28	0,31	0,31	0,48	0,47	0,45					

Tab. 10 Körpergewicht der Versuchsgruppe KKST, geordnet nach Wurfgrößen

ALKOHOLSTUDIE t-: KKST.DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG16	TAG20	TAG22	TAG23	TAG25	TAG30
MITTELWERT	2	5,33	6,47	8,57									
STANDARDABW.	2	0,01	0,41	0,24									
MITTELWERT	3	6,15											
STANDARDABW.	3	0,21											
MITTELWERT	4	5,64	5,82	6,47	7,56	8,35	11,21	15,26	19,69	21,42	21,34	22,97	33,14
STANDARDABW.	4	0,78	0,92	1,14	0,84	1,07	1,15	1,33	1,63	1,55	1,84	1,98	3,62
MITTELWERT	6	5,17	5,70	7,06	8,96	11,14	14,41	15,64					
STANDARDABW.	6	0,99	1,09	1,49	2,01	2,39	2,28	2,72					
MITTELWERT	6	5,85	6,80	8,21	9,85	10,49	12,51	16,64	20,55	22,80	21,91	23,48	30,08
STANDARDABW.	6	0,16	0,21	0,30	0,50	0,72	0,71	0,95	1,25	1,48	1,92	2,07	5,44
MITTELWERT	7	6,90	7,97	10,42	12,92	15,71	20,33	23,72	30,11				
STANDARDABW.	7	0,33	0,35	0,37	0,46	0,75	0,68	0,84	1,74				
MITTELWERT	7	6,22	6,93	7,96	9,34	10,78	13,55	17,95	21,22	24,71	23,61	25,94	32,08
STANDARDABW.	7	0,56	0,50	0,51	0,50	0,43	0,54	0,45	0,67	0,73	1,20	1,30	2,27
MITTELWERT	8	4,82	5,10	6,56	7,67	9,42	11,24	13,81	17,31	19,56	17,74	19,15	27,77
STANDARDABW.	8	0,36	0,44	0,48	1,08	0,85	0,85	0,94	1,26	2,13	1,90	2,35	
MITTELWERT	8	6,43	7,21	9,13	11,26	14,03	18,70	21,20	22,96	23,28	25,01	28,77	40,47
STANDARDABW.	8	0,62	0,64	0,92	1,15	1,33	1,36	1,43	1,55	1,96	4,46	5,62	5,51
MITTELWERT	8	6,06	6,54	7,54	9,10	11,00	15,34	19,24	18,77	21,96	20,99	24,39	32,72
STANDARDABW.	8	0,50	0,53	0,60	0,74	0,85	0,89	0,84	0,99	1,41	1,96	2,86	4,50
MITTELWERT	9	6,04	6,89	8,53	10,53	12,47	14,88	16,78	20,77	22,40	23,60	27,53	40,57
STANDARDABW.	9	0,53	0,56	0,69	0,74	0,83	1,05	1,11	1,89	2,40	2,74	3,31	3,78
MITTELWERT	9	6,40	7,08	8,43	9,10	9,96	12,81	15,36	18,70	21,21	19,63	21,17	28,59
STANDARDABW.	9	0,42	0,53	0,58	0,66	0,70	0,97	1,14	1,53	2,43	2,20	0,88	3,37
MITTELWERT	9	6,08	6,79	7,69	9,12	10,54	14,24	16,80	20,37	23,50	21,84	24,87	37,41
STANDARDABW.	9	0,64	0,79	0,99	1,11	1,16	1,32	1,46	2,34	2,60	2,99	1,84	3,46
MITTELWERT	9	6,24											
STANDARDABW.	9	0,17											
MITTELWERT	10	5,92	6,30	7,58	9,11	10,70	14,77						
STANDARDABW.	10	0,37	0,86	0,80	0,86	0,87	0,97						
MITTELWERT	10	5,42	5,69	6,59	7,52	8,09	8,79	11,26	13,60	15,35	14,01	15,78	
STANDARDABW.	10	0,31	0,27	0,26	0,70	0,45	0,43	0,62	0,68	1,34	1,24	1,45	
MITTELWERT	10	5,36	5,54	5,78	6,41	7,21	9,58	11,74	13,46	15,90	14,35	15,61	20,59
STANDARDABW.	10	0,11	0,21	0,20	0,19	0,29	1,14	0,66	0,87	1,53	1,14	1,35	3,02
MITTELWERT	10	6,31	6,74	7,65	9,78	10,26	14,18	22,97	31,03	34,43	30,29	33,15	46,13
STANDARDABW.	10	0,30	0,33	0,42	0,40	0,49	0,81	0,91	0,81	1,11	1,36	1,43	3,37
MITTELWERT	11	5,19	5,19	6,20	7,45	8,48	11,30	12,42					
STANDARDABW.	11	0,36	0,45	0,78	0,20	0,37	1,02	0,91					
MITTELWERT	11	4,70	5,80										
STANDARDABW.	11	0,63	0,28										
MITTELWERT	11	5,01	5,59	6,81	7,93	8,95	10,63	12,17	14,09	16,63	15,23	16,06	22,18
STANDARDABW.	11	0,26	0,26	0,33	0,40	0,38	0,56	0,63	0,73	1,47	1,14	1,40	2,91
MITTELWERT	11	6,03	6,28	7,61	9,12	11,09							
STANDARDABW.	11	0,28	0,35	0,34	0,32	0,36							

Fortsetzung von Tab. 10

ALKOHOLSTUDIE 1-8 REST.DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG16	TAG20	TAG22	TAG23	TAG25	TAG30
MITTELWERT	12.00	5.64	5.94	7.04									
STANDARDABW.	12.00	0.37	0.39	0.46									
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													

Tab. 11 Körpergewichte der Versuchsgruppe AKST, geordnet nach Wurfgrößen

ALKOHOLSTUDIE t-: AKST,DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG16	TAG20	TAG22	TAG23	TAG25	TAG30
MITTELWERT	3,00	4,38											
STANDARDABW.	3,00	0,64											
MITTELWERT	4,00	4,78	3,83										
STANDARDABW.	4,00	0,29											
MITTELWERT	7,00	5,52	6,01	7,61	9,14	10,88	14,68	20,56					
STANDARDABW.	7,00	0,64	0,66	0,76	0,88	0,95	1,02	1,05					
MITTELWERT	7,00	5,08	5,55	7,76	9,63	11,93	17,93	24,29	28,52	32,11	32,41	34,58	47,27
STANDARDABW.	7,00	0,66	0,27	0,39	0,69	0,46	0,93	0,60	0,78	1,12	1,45	2,37	2,61
MITTELWERT	8,00	5,40	6,04	8,12	9,97	12,23	16,61	22,01	26,30				
STANDARDABW.	8,00	0,56	0,57	0,88	1,11	1,34	1,45	1,81	2,10				
MITTELWERT	9,00	5,42	5,91	7,72	9,46	11,60	16,26	21,54	25,08	28,55	28,18	30,07	39,48
STANDARDABW.	9,00	0,27	0,49	0,68	0,78	0,85	1,02	1,12	1,25	1,67	1,84	2,02	1,90
MITTELWERT	9,00	5,16	5,07	5,98	7,76	10,01	14,41	22,33	27,05	29,55	28,02	28,94	38,50
STANDARDABW.	9,00	0,32	0,61	0,87	1,28	1,86	2,83	2,89	2,93	3,04	2,85	3,11	4,81
MITTELWERT	10,00	5,61	5,50	7,08	9,13	11,34	17,31	24,06	28,82	32,18	31,23	35,70	45,02
STANDARDABW.	10,00	0,40	0,59	0,91	1,48	2,21	4,24	5,07	4,62	5,33	5,42	2,17	1,78
MITTELWERT	11,00	4,80	4,34	6,16	7,69	9,22	12,51						
STANDARDABW.	11,00	0,34	0,48	0,68	0,75	0,80	0,79						
MITTELWERT	12,00	4,75	4,40										
STANDARDABW.	12,00	0,31	0,45										
MITTELWERT	12,00	4,81	5,21	6,45	7,35	8,34							
STANDARDABW.	12,00	0,67	0,37	0,49	0,48	0,51							
MITTELWERT	13,00	4,72	4,61										
STANDARDABW.	13,00	0,45	0,66										
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													

Tab. 12 Körpergewichte der Versuchsgruppe KSTA, geordnet nach Wurfgrößen

ALKOHOLSTUDIE I-: KSTA,DAT

	WURF	TAG1	TAG2	TAG4	TAG6	TAG8	TAG12	TAG16	TAG20	TAG22	TAG23	TAG25	TAG30
MITTELWERT	3.00	6.65	6.76	7.75	10.09	14.97	18.84	25.91	32.90	34.62	33.27	39.30	44.27
STANDARDABW.	3.00	0.20	0.24	0.55	0.40	2.59	4.88	5.94	2.59	0.75	0.83	2.59	1.39
MITTELWERT	7.00	5.86	6.38	7.46	8.14	9.52	12.99	16.46					
STANDARDABW.	7.00	0.41	0.43	0.49	0.60	0.53	0.66	2.91					
MITTELWERT	9.00	5.66	5.38	7.50	9.59	12.36	19.89	26.23	31.83	35.90	34.33	38.88	47.48
STANDARDABW.	9.00	0.59	0.43	0.70	0.74	0.79	0.52	1.07	1.04	1.66	2.16	2.40	4.15
MITTELWERT	10.00	5.13	5.39										
STANDARDABW.	10.00	0.49	0.62										
MITTELWERT	10.00	5.59	6.03	7.22	7.48	8.08							
STANDARDABW.	10.00	0.29	0.28	0.30	0.28	0.26							
MITTELWERT	10.00	5.08	5.43	7.45	8.99	10.82	15.07	19.11	23.17				
STANDARDABW.	10.00	0.27	0.35	0.50	0.57	0.65	0.82	0.84	2.11				
MITTELWERT	10.00	5.39	5.99										
STANDARDABW.	10.00	0.24	0.30										
MITTELWERT	11.00	5.54	5.59										
STANDARDABW.	11.00	0.49	0.59										
MITTELWERT	11.00	5.06	5.42	6.06	6.77	7.32	9.70	12.79	15.49	17.73	16.91	18.71	24.59
STANDARDABW.	11.00	0.30	0.32	0.29	0.42	0.43	0.51	0.67	0.68	0.72	0.89	1.05	1.59
MITTELWERT	12.00	5.41	5.59	6.27	6.84	7.88	9.99	13.08	17.57	14.26	14.82	14.37	19.45
STANDARDABW.	12.00	0.44	0.41	0.41	0.40	0.41	0.36	0.44	2.22	0.78	0.94	1.13	3.14
MITTELWERT	12.00	5.11	5.32	5.94	6.93	8.11	10.98						
STANDARDABW.	12.00	0.38	0.41	0.33	0.40	0.48	0.62						
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													
MITTELWERT													
STANDARDABW.													

Abb. 11 Regressionsgeraden aller Versuchsgruppen

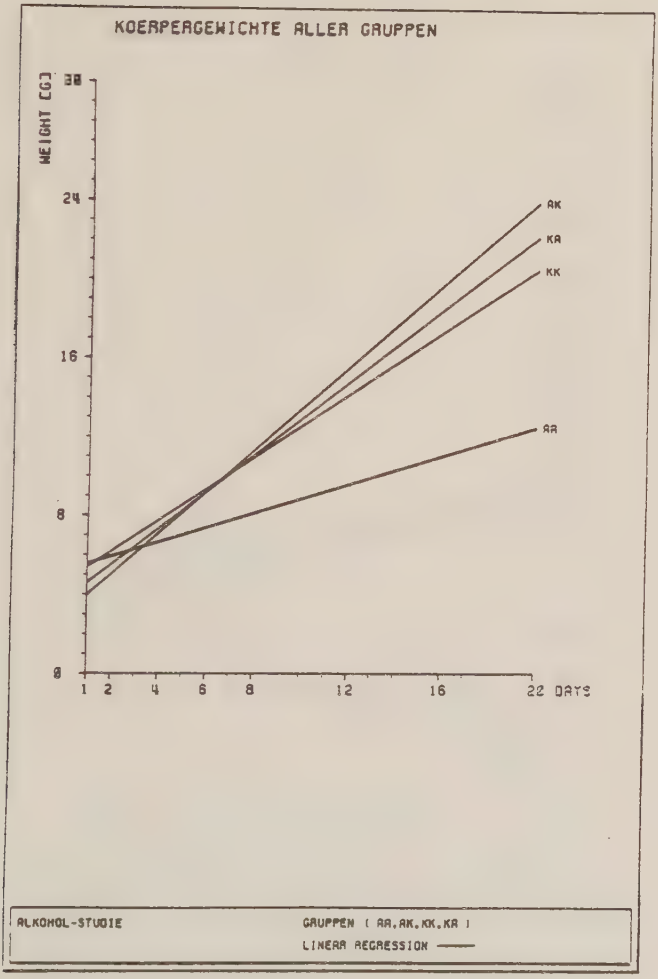


Abb. 12 Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe AA unter Berücksichtigung der Streubreite

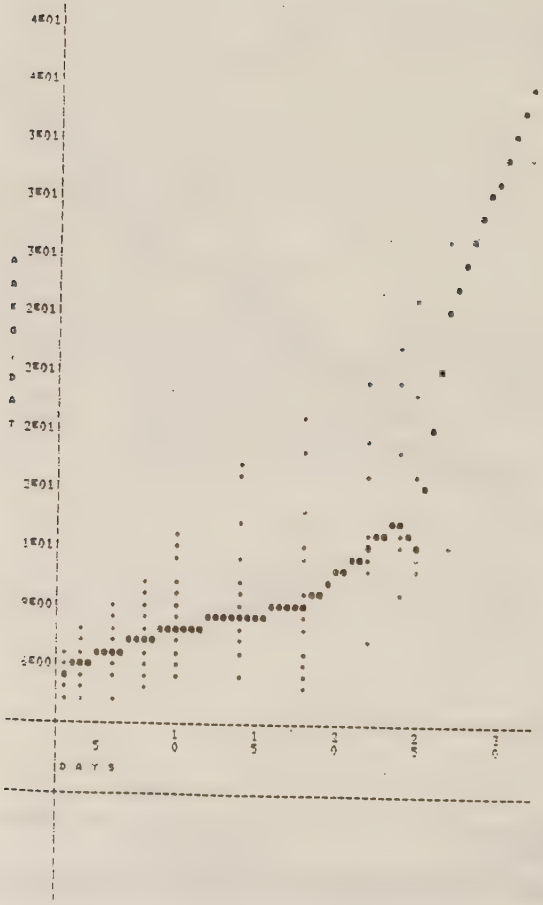


Abb. 13 Regressionsgerade

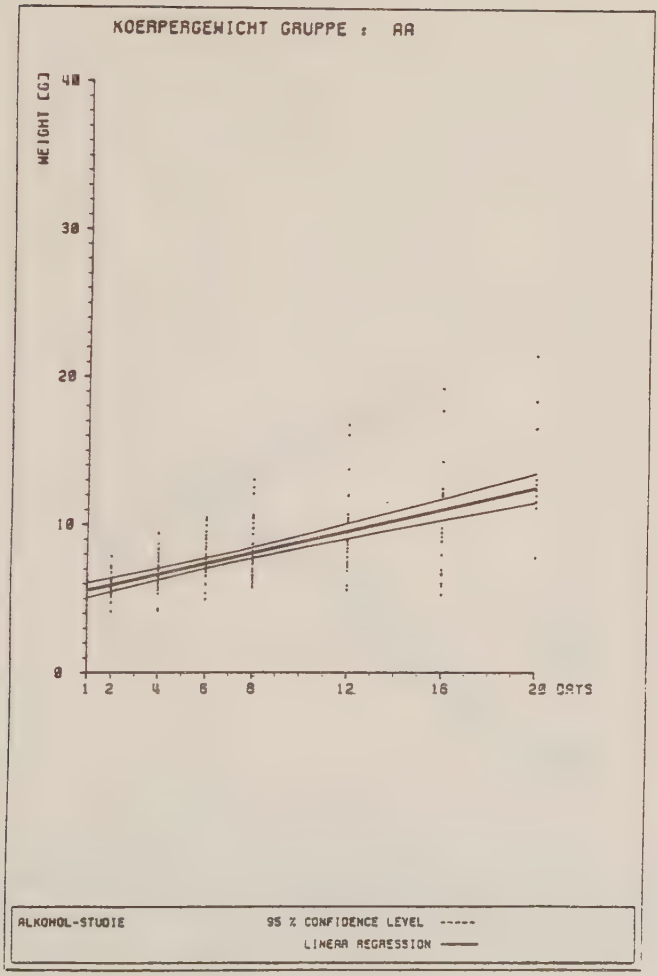


Abb. 14 Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe KKST unter Berücksichtigung der Streubreite

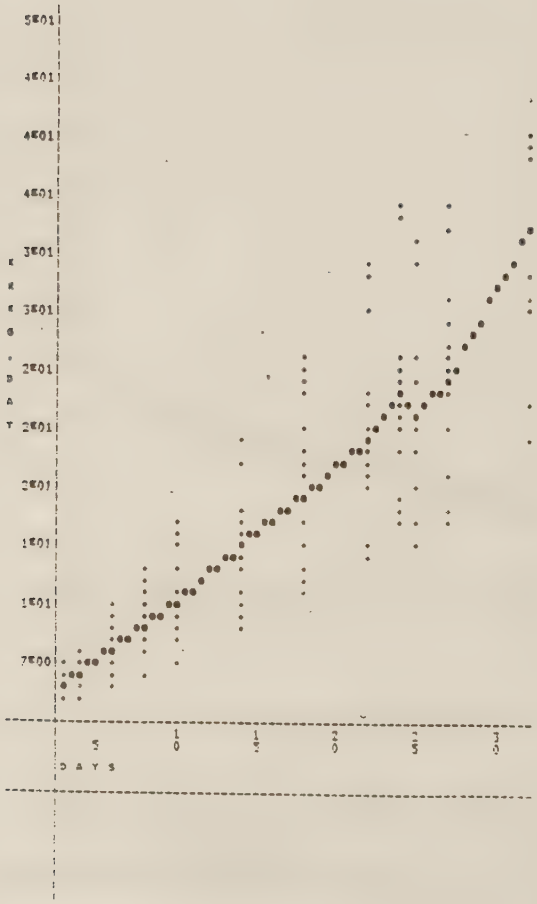


Abb. 15 Regressionsgerade

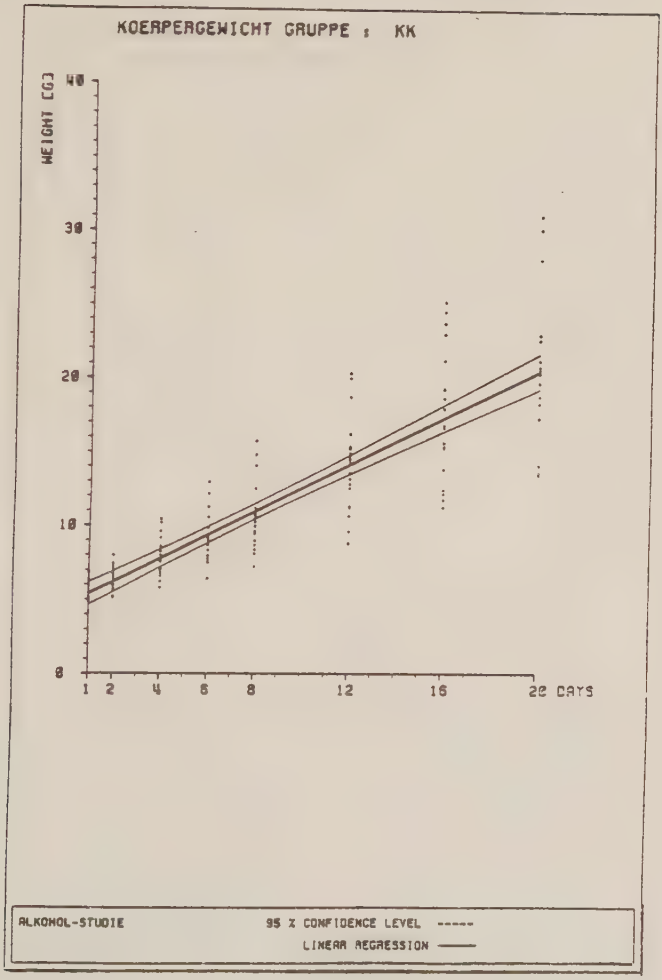


Abb. 16 Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe AKST unter Berücksichtigung der Streubreite

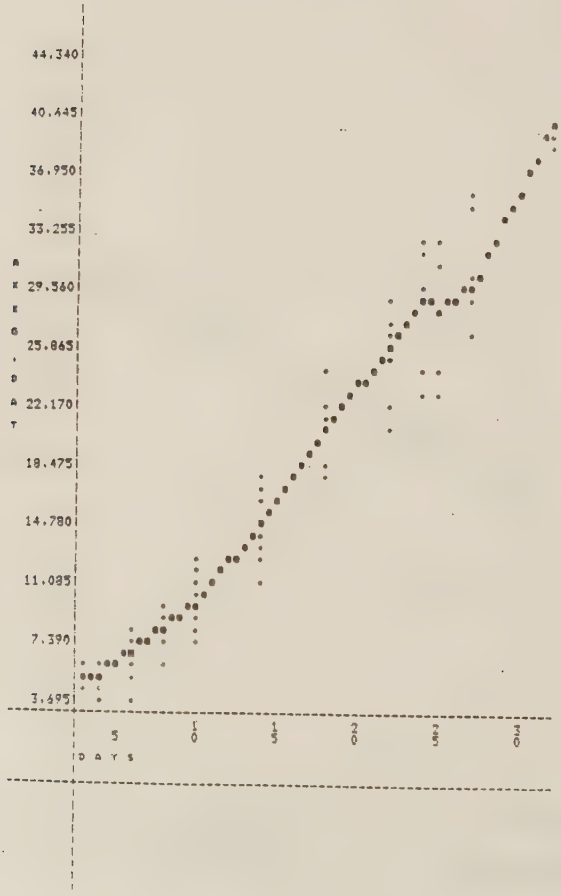


Abb. 17 Regressionsgerade

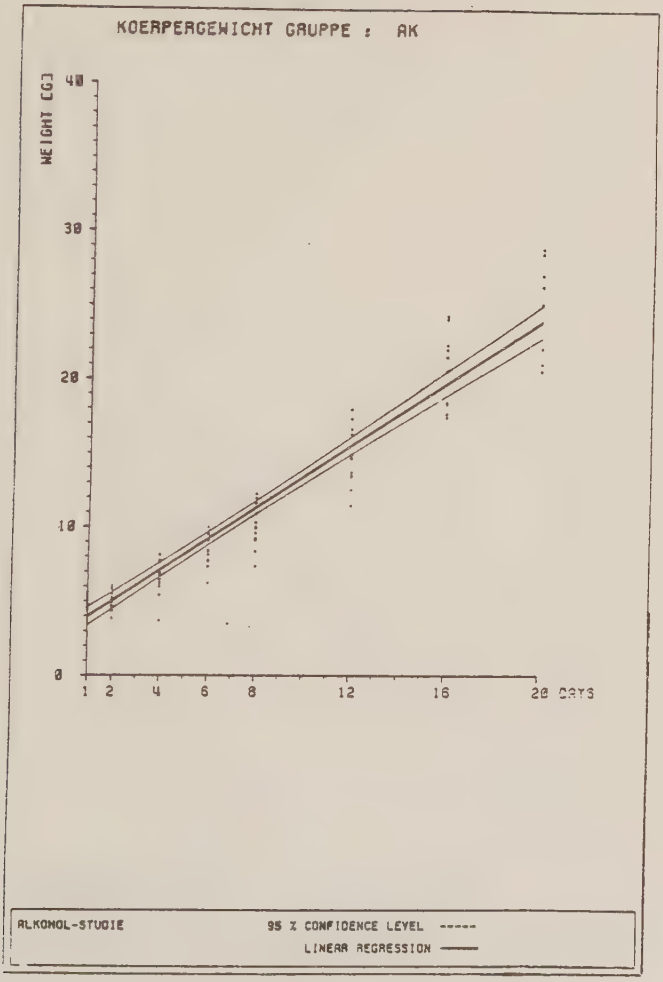


Abb. 18 Darstellung der Körpergewichte der Versuchsgruppe KSTA unter Berücksichtigung der Streubreite

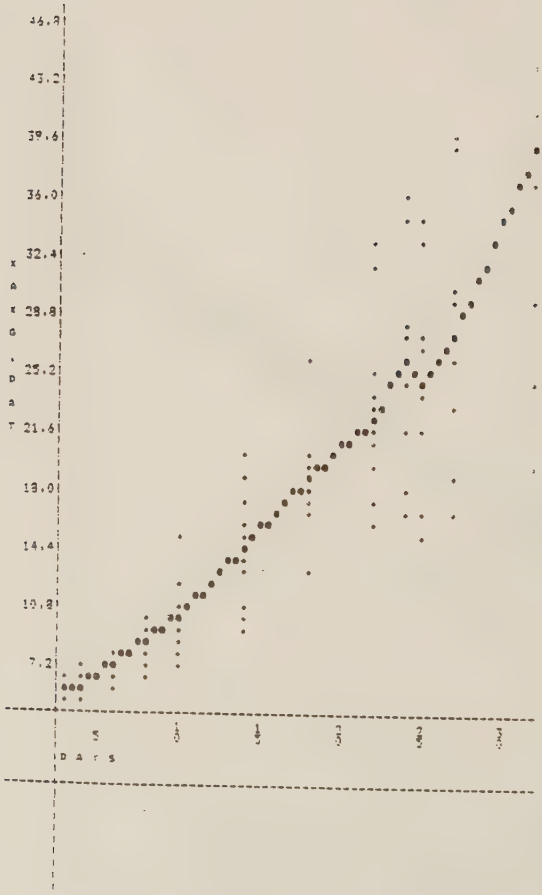


Abb. 19 Regressionsgerade

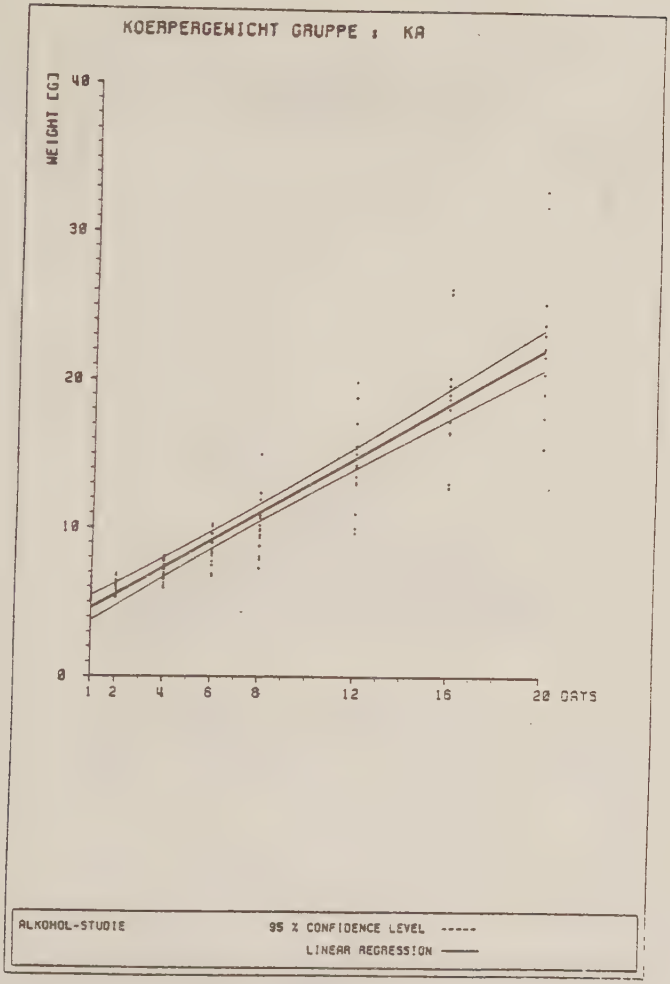


Abb. 20 Regressionsgeraden

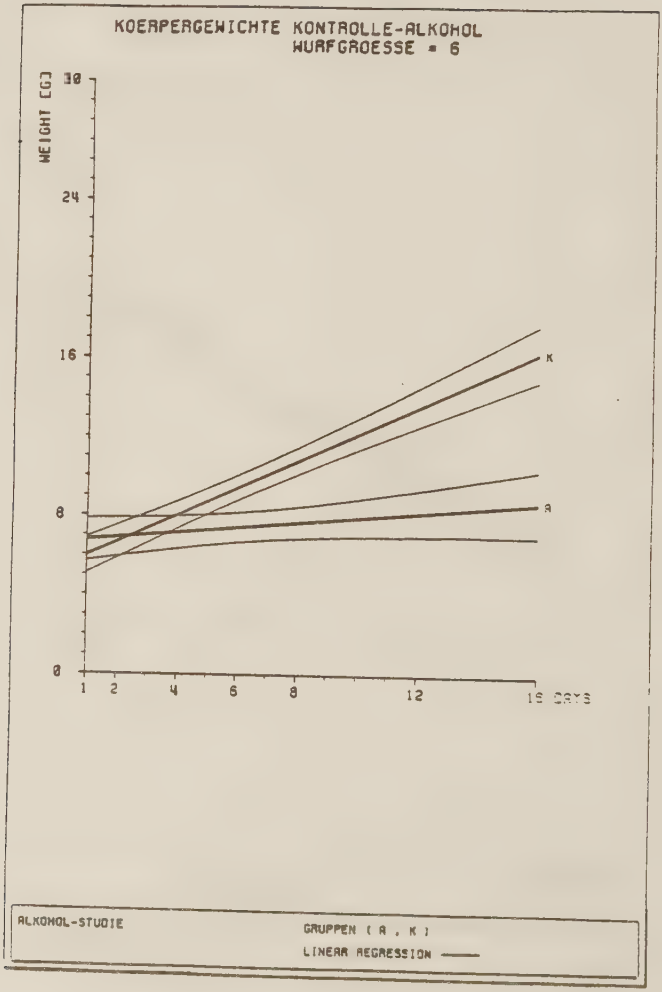
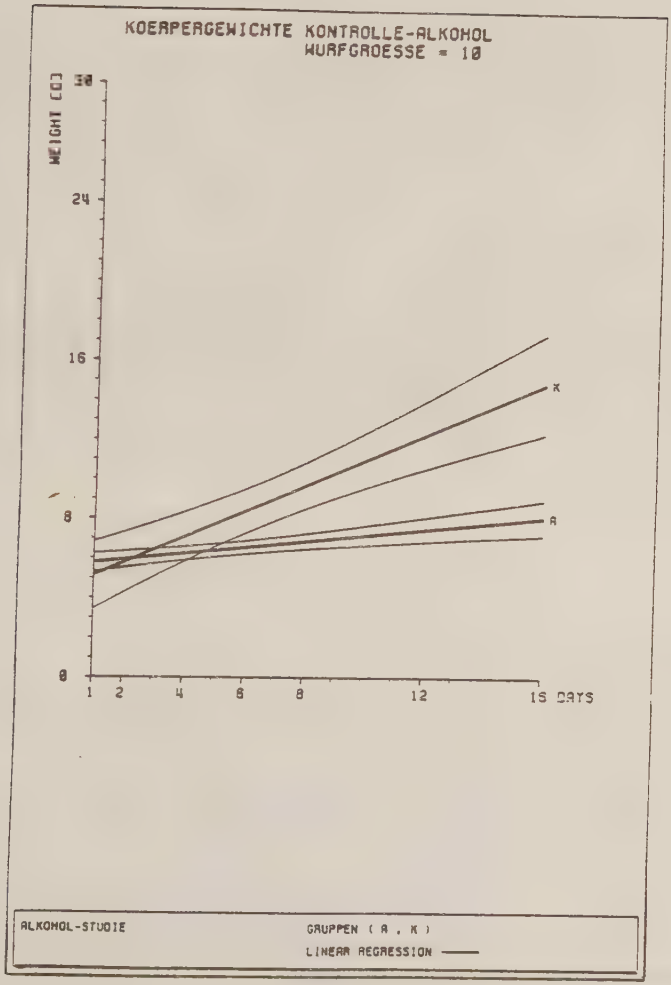


Abb. 21 Regressionsgeraden



6.3 Gehirngewichte

Die Gehirngewichte der am Tag 1, 4, 8, 12, 16 und 21 getöteten Tiere wurden ermittelt und sowohl die absoluten Werte der Versuchsgruppen verglichen als auch die Relation zum eigenen Körpergewicht erstellt. Dabei findet sich beim Vergleich der absoluten Gehirngewichte der Versuchsgruppen AA und KKST ab Tag 8 ein deutlich verringertes Gehirngewicht in der Alkoholgruppe. Da hierbei jedoch das absolut niedrigere Körpergewicht in den alkohol-exponierten Tieren zu berücksichtigen ist (Kap. 6.2), ist die Entwicklung des Hirngewichts über die ersten 21 Tage hinweg aussagekräftiger.
Betrug das Gehirngewicht der Alkoholgruppe am Tag 1 89,42 % des Wertes der Kontrollgruppe, so waren es am Tag 21 nur noch 76,12 %, wobei am Tag 12 das durchschnittliche Gehirngewicht der Alkoholgruppe einen Wert von nur 64,82 % des Gehirngewichts der Kontrollgruppe erreichte. Die Gehirne der Alkoholgruppe nahmen demnach an Gewicht zwar kontinuierlich zu, jedoch in weit geringerem Maß im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tab. 13; Abb. 23 u. 24).

6.4 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht

Bei Berechnung der Relation Hirngewicht zu Körpergewicht fand sich im Vergleich der Gruppen AA zu KKST nur am Tag 1 ein signifikant kleinerer Wert in der Alkoholgruppe; d. h. nur unmittelbar nach der Geburt ist festzustellen, daß das Gehirn in seiner Gewichtsentwicklung in stärkerem Maße betroffen ist als der Körper.
An den Tagen 4, 8, 12, 16, 21 kehrt sich das Verhältnis Hirngewicht zu Körpergewicht in der Alkoholgruppe um; die Körpergewichtsentwicklung ist durch Alkohol in der postnatalen Phase in stärkerem Maße negativ betroffen als die Zunahme des Gehirngewichts.

Die Tatsache, daß in der Versuchsgruppe AA die Gewichtszunahme in extremem Maße reduziert ist, ist auch im Vergleich der Relation Hirngewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppe AA zu KSTA und AA zu AKST über alle Zeitwerte zu erkennen; die Relation Hirngewicht zu Körpergewicht ist in der Alkoholgruppe signifikant größer als in den anderen Versuchsgruppen (Tab. 14; Abb. 25 - 27).

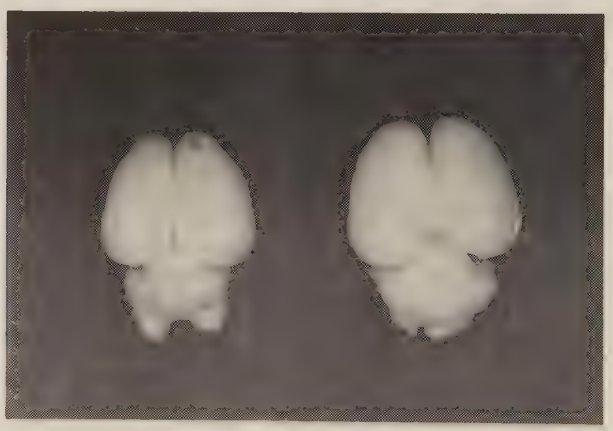
6.5 Relation Lebergewicht zu Körpergewicht

Bei Errechnung der Relation Lebergewicht zu Körpergewicht fand sich keine Signifikanz in den unterschiedlichen Werten beim Vergleich AA zu AKST und AA zu KSTA (Tab. 15; Abb. 25 - 27).

Abb. 22 Übersichtsaufnahmen von Gehirnen der Alkoholgruppe und Kontrollgruppe am Tag 8 (oben) und Tag 12 (unten)

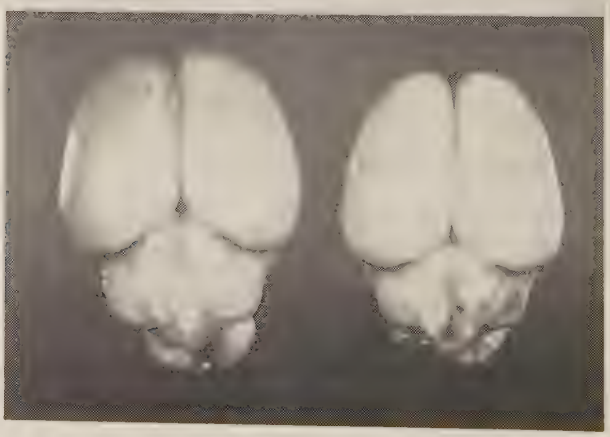
Tag 8

li.: Alkohol
re.: Kontrolle



Tag 12

li.: Kontrolle
re.: Alkohol



Tab. 13 Entwicklung der absoluten Gehirngewichte

GRUPPE	TAG 1	TAG 4	TAG 8	TAG 12	TAG 16	TAG 21
AA	0.2198±0.032 n = 28	0.3576±0.062 n = 24	0.5161±0.033 n = 29	0.5844±0.067 n = 17	0.7400±0.013 n = 13	0.9890±0.072 n = 7
KKST	0.2458±0.029 n = 10	0.3410±0.020 n = 10	0.6403±0.065 n = 13	0.9077±0.035 n = 9	0.9608±0.077 n = 16	1.3118±0.072 n = 7
AKST		0.2702±0.086 n = 10	0.4948±0.039 n = 11	0.7997±0.049 n = 11	1.0645±0.036 n = 7	1.235±0.026 n = 8
KSTA		0.2891±0.024 n = 9	0.4948±0.024 n = 10	0.8262±0.040 n = 11	1.0672±0.025 n = 7	1.1745±0.048 n = 8

Abb. 23 Entwicklung der Hirngewichte

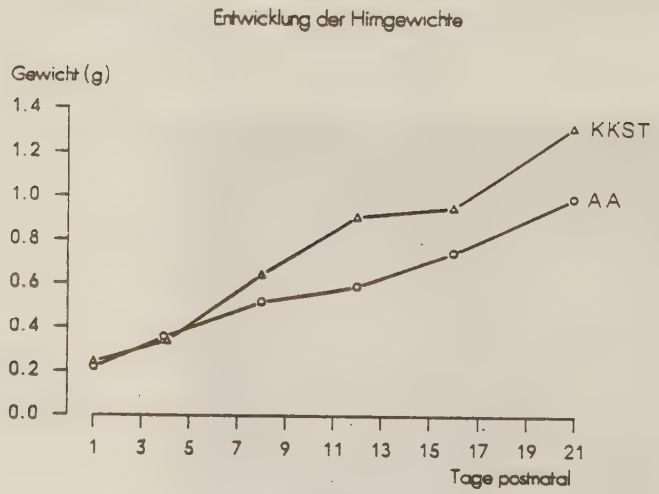
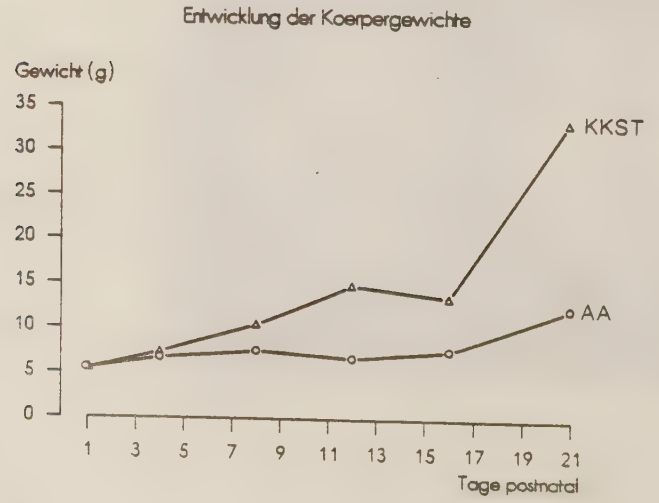


Abb. 24 Entwicklung der Körpergewichte



Tab. 14 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht aller 4 Versuchsgruppen

	TAG 1	TAG 4	TAG 8	TAG 12	TAG 16	TAG 21
AA	0.0397±0.0035	0.0556±0.0098	0.0743±0.0072	0.0863±0.0026	0.0967±0.0057	0.0799±0.0072
KKST	0.0436±0.0033	0.0459±0.0020	0.0604±0.0019	0.0621±0.0037	0.0967±0.0057	0.0398±0.0024
AKST		0.0433±0.0028	0.0601±0.0034	0.0630±0.0039	0.0518±0.0019	0.0444±0.0043
KSTA		0.0457±0.0038	0.0620±0.0024	0.0753±0.0029	0.0595±0.0016	0.0517±0.0039

Tab. 15 Relation Lebergewicht zu Körpergewicht aller 4 Versuchsgruppen

	Tag 1	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 21
AA	0.039 ± 0.007 n = 29	0.028 ± 0.004 n = 24	0.024 ± 0.003 n = 29	0.026 ± 0.003 n = 17	0.025 ± 0.004 n = 13	0.033 ± 0.005 n = 7
KKST	0.040 ± 0.006 n = 20	0.031 ± 0.004 n = 10	0.012 ± 0.004 n = 13	0.025 ± 0.003 n = 9	0.028 ± 0.003 n = 16	0.040 ± 0.001 n = 7
AKST	*	**	0.023 ± 0.001 n = 11	0.022 ± 0.001 n = 11	0.025 ± 0.004 n = 7	0.033 ± 0.005 n = 8
KSTA	*	0.037 ± 0.006 n = 9	0.027 ± 0.002 n = 16	0.025 ± 0.002 n = 11	0.026 ± 0.001 n = 7	0.033 ± 0.003 n = 8

* Am Tag 1 sind die Werte der Gruppen AKST und KSTA noch identisch mit den Werten von AA und KKST.

** Am Tag 8 konnten wir keine Werte für die Gruppe AKST ermitteln

Abb. 25 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und KKST

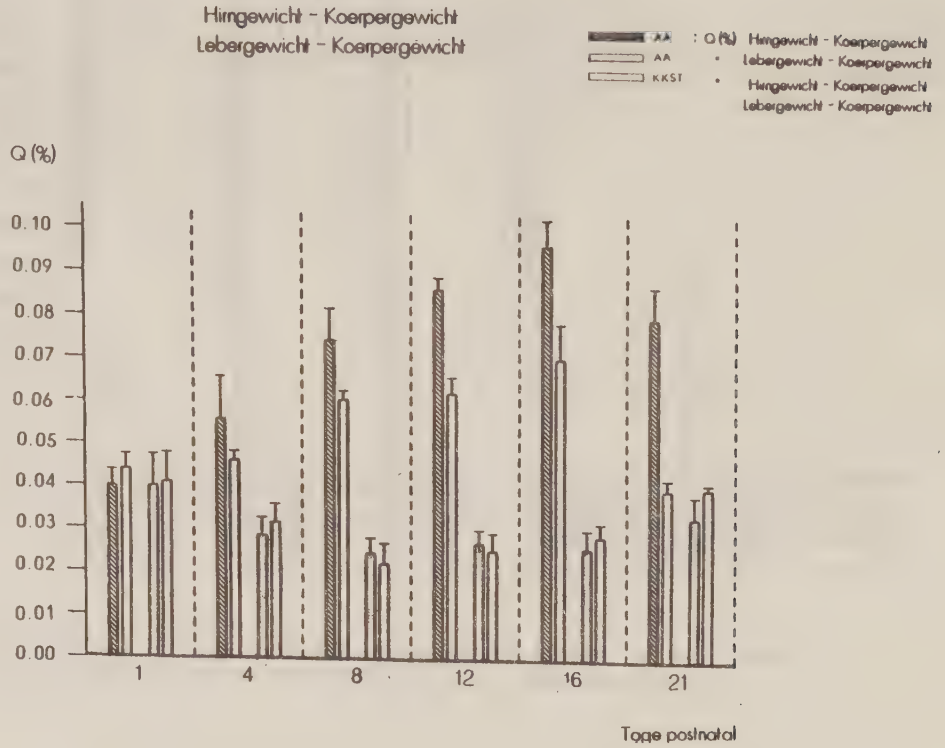


Abb. 26 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und KSTA

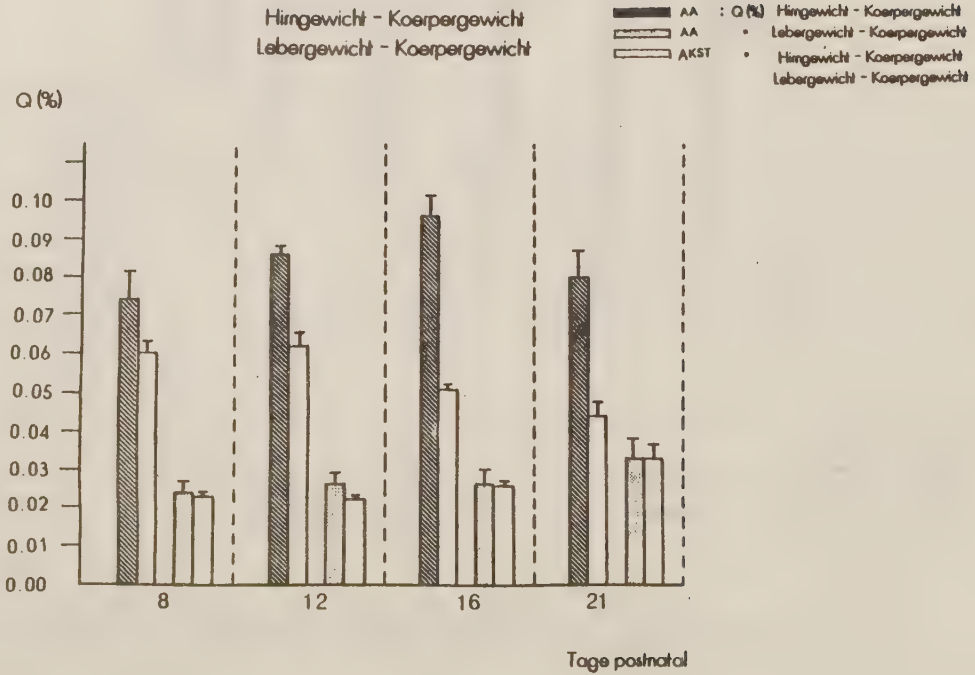
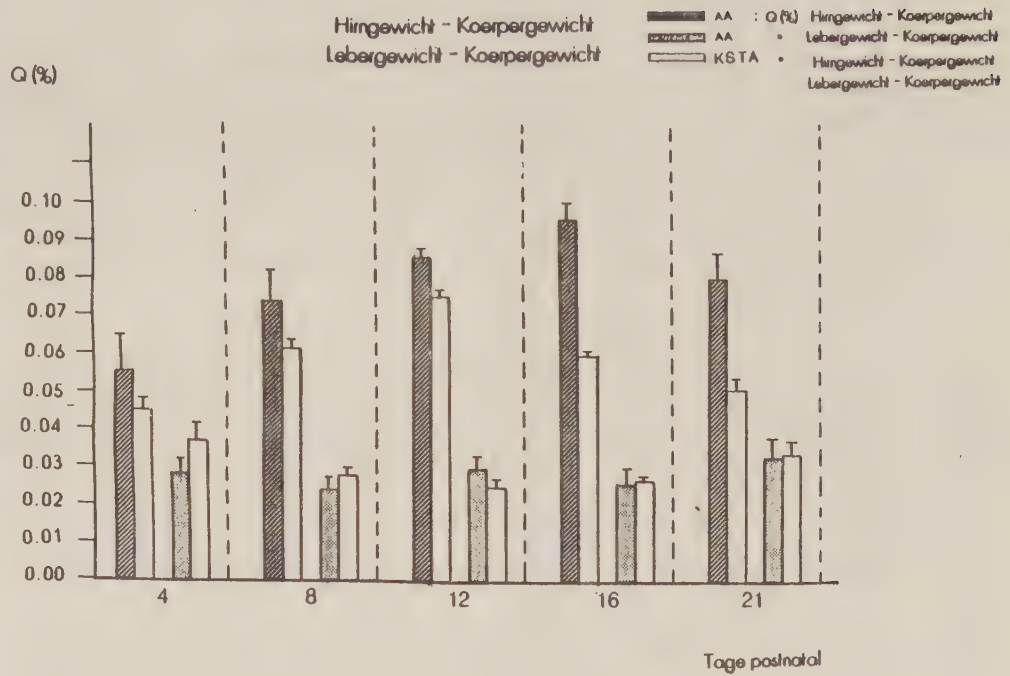


Abb. 27 Relation Hirngewicht zu Körpergewicht und Lebergewicht zu Körpergewicht der Versuchsgruppen AA und KSTA



7. Serumspiegel von Zink, Thyroxin und Trijodthyronin

7.1 Serumspiegel von Zink

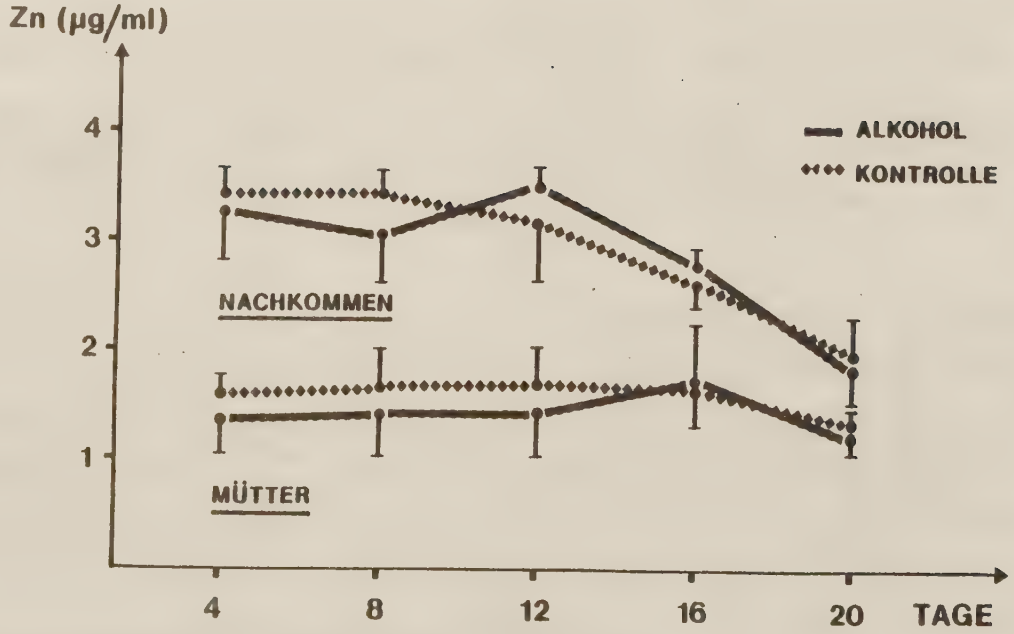
Die Zinkserumspiegel der Jungtiere zeigten keine signifikante Differenz im Vergleich der Alkoholtiere zu den Kontrolltieren an den Versuchstagen 4, 8, 12, 16, 20. Am Tag 4 war mit einem Wert von 3,33 +/- 0,50 ug/ml der Alkoholgruppe ein kleinerer Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 3,40 +/- 0,24 ug/ml zu verzeichnen, diese Differenz vergrößerte sich noch am Tag 8; am Tag 12 und 16 kehrte sich jedoch das Verhältnis um (Tab 16 u. Abb. 28).
Tag 20 zeigte dann eine geringe Differenz zwischen den beiden Gruppen mit Werten von 1,86 +/- 0,04 ug/ml für die Alkoholgruppe und 1,98 +/- 0,12 ug/ml für die Kontrollgruppe.
Die mütterlichen Serum-Zinkspiegel wiesen in der Alkoholgruppe gegenüber der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede auf.

Tab. 16 Zinkserumspiegel der Muttertiere und ihrer Nachkommen der Alkoholgruppe AA und der Kontrollgruppe KKST

Jungtiere	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20
Alkohol	3.33 ± 0.50 n = 4	3.01 ± 0.45 n = 3	3.51 ± 0.04 n = 4	3.10 ± 0.55 n = 3	1.86 ± 0.04 n = 2
Kontrolle	3.40 ± 0.24 n = 4	3.50 ± 0.16 n = 3	3.10 ± 0.55 n = 3	2.65 ± 0.24 n = 3	1.98 ± 0.12 n = 2

Muttertiere	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 20
Alkohol	1.32 ± 0.35 n = 4	1.48 ± 0.38 n = 3	1.47 ± 0.27 n = 2	1.88 ± 0.49 n = 3	1.34 ± 0.06 n = 3
Kontrolle	1.51 ± 0.15 n = 5	1.59 ± 0.38 n = 4	1.63 ± 0.32 n = 3	1.69 ± 0.45 n = 3	1.40 ± 0.07 n = 2

Abb. 28 Zinkserumspiegel der Muttertiere und Jungtiere der Versuchsgruppen AA und KKST



7.2 Serumspiegel von Thyroxin und Trijodthyronin

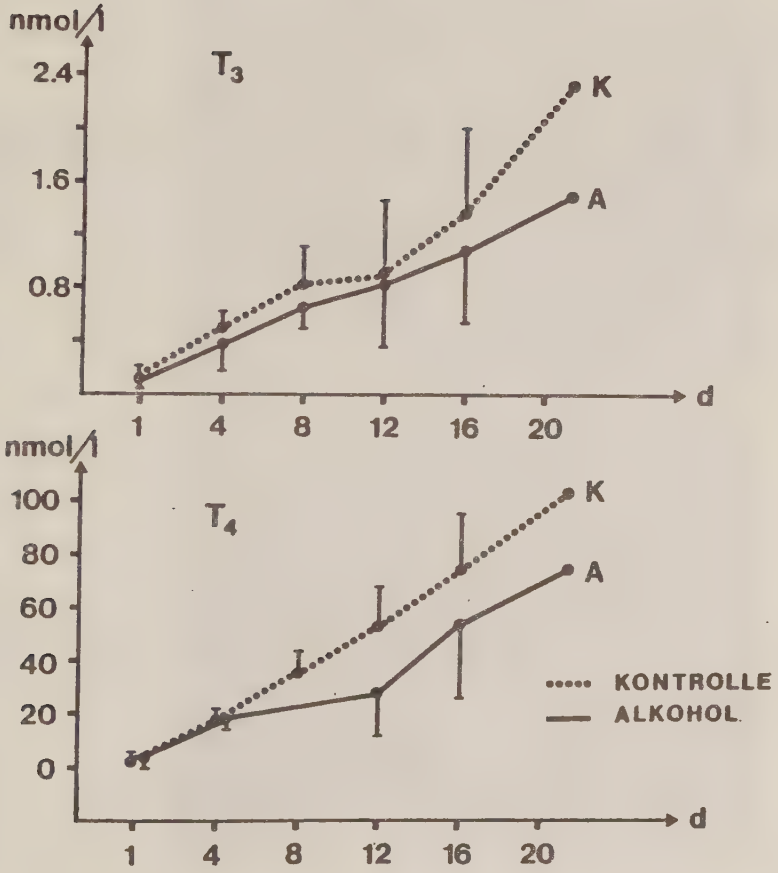
Die Bestimmung des Thyroxin-Serumspiegels ergab am Tag 8 niedrigere Werte in der Alkoholgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Dabei ist die Differenz am Tag 21 mit Werten von 55,2 +/- 21,8 nmol/l für die Alkoholgruppe zu 74,4 +/- 19,8 nmol/l der Kontrollgruppe am höchsten (Tab. 17 u. Abb. 18).
Der Trijodthyroninspiegel war in der Alkoholgruppe bis auf Tag 1 deutlich im Gegensatz zur Kontrollgruppe erniedrigt; auch hier war am Tag 21 die Differenz mit 1,52 nmol/l (AA) zu 2,39 nmol/l (KKST) am größten (Tab. 17 u. Abb. 28).
Für sämtliche Werte ließ sich aufgrund der geringen Anzahl der Versuchswerte keine Signifikanz errechnen.

Tab. 17 Übersicht zum Thyroxinspiegel (T_4) und Trijodthyroninspiegel (T_3)

Thyroxin T4	Tag 1	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 21
Alkohol	5.82 ± 2.7	20.6 ± 4.8	30.2 ± 8.1	29.1 ± 14.7	55.2 ± 21.8	74.5 ± 0.0
Kontrolle	3.62 ± 0.8	18.5 ± 2.4	36.8 ± 9.2	53.5 ± 11.2	74.4 ± 19.8	101.6 ± 0.0

T 3	Tag 1	Tag 4	Tag 8	Tag 12	Tag 16	Tag 21
Alkohol	0.16 ± 0.02	0.39 ± 0.20	0.65 ± 0.15	0.71 ± 0.30	1.06 ± 0.70	1.52 ± 0.00
Kontrolle	0.16 ± 0.00	0.48 ± 0.10	0.81 ± 0.20	1.02 ± 0.30	1.38 ± 0.45	2.39 ± 0.00

Abb. 29 Serumspiegel von Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) der Alkoholgruppe (A) und der Kontrollgruppe (K)



8. Histogenese des Kleinhirnwurms

Bei den Untersuchungen zur Histogenese des Kleinhirnwurms konnten folgende Befunde erhoben werden:
Bis zum 8. Lebenstag zeigen Kontroll- und Versuchstiere keinen wesentlichen Unterschied in der Dicke der äußeren Körnerschicht.
Ab dem 8. Lebenstag nimmt die äußere Körnerschicht in der Kontrollgruppe in stärkerem Maße ab im Vergleich zur Alkoholgruppe.
Die äußere Körnerschicht persistiert in der Alkoholgruppe bis zum Tag 21. Im Gegensatz dazu ist am Tag 21 die äußere Körnerschicht in der Kontrollgruppe nicht mehr vorhanden.
Die Molekularschicht bleibt bis zum Tag 21 bei den Versuchstieren schmaler als bei den Kontrollen (Abb. 30 - 37).

Abb. 30 u. 31 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat

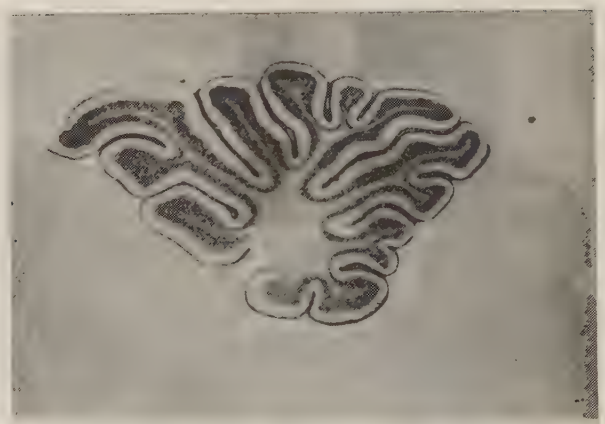
Kontrolle
KG : 11,22 g
HG : 0,68 g

Alkohol
KG : 8,33 g
HG : 0,50 g

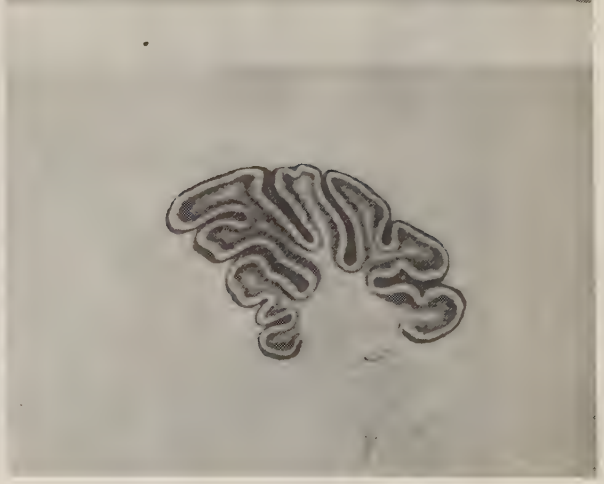
Tag 8: mediane: Sagittalschnitt durch den Kleinhirnwurm; Celloidinpräparat; HE-Färbung; Vergrößerung x 40.
Am Tag 8 läßt sich kein Unterschied in der Dicke der äußeren Körnerschicht (äK) im Vergleich der Alkoholgruppe zur Kontrollgruppe feststellen. Auch Molekularschicht (MS) innere Körnerschicht (IK) zeigen keine Unterschiede.

Abb. 32 u. 33 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat

Kontrolle
KG : 12,86 g
HG : 0,89 g



Alkohol
KG : 7,70 g
HG : 0,65 g



Tag 12:. medianer Sagittalschnitt durch den Kleinhirnwurm; Celloidinpräparat; HE-Färbung; Vergrößerung x 18. Die Kontrollgruppe weist bereits eine dünnere äußere Körnerschicht (ä. K.) im Vergleich zur Alkoholgruppe auf.

Abb. 34 u. 35 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat

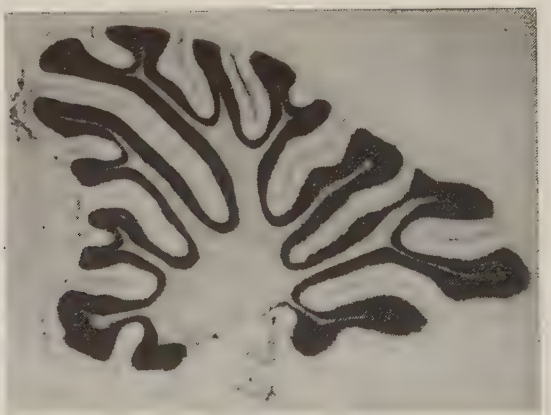
Kontrolle
KG : 13,49 g
HG : 0,98 g

Alkohol
KG : 6,54 g
HG : 0,68 g

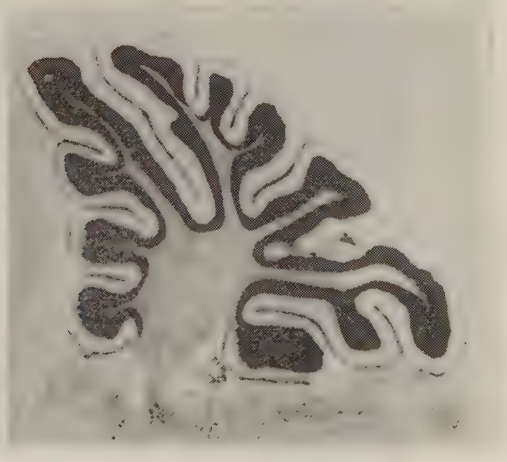
Tag 16: medianer Sagittalschnitt durch den Kleinhirnwurm; Celloidinpräparat; HE-Färbung; Vergrößerung x 18. Die Alkoholgruppe weist eine deutlich breitere äußere Körnerschicht (ä. K.) im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Abb. 36 u. 37 Übersicht des Kleinhirnwurms im Celloidinpräparat

Kontrolle
KG : 21,6 g
HG : 1,23 g



Alkohol
KG : 14,10 g
HG : 0,99 g



Tag 21: medianer Sagittalschnitt durch den Kleinhirnwurm; Celloidinpräparat; HE-Färbung; Vergrößerung x 18. Während in der Kontrollgruppe eine äußere Körnerschicht nicht mehr vorhanden ist, zeigt die Alkoholgruppe weiterhin eine äußere Körnerschicht. Die innere Körnerschicht ist in der Kontrollgruppe breiter angelegt.

D DISKUSSION UND KRITIK

Das am häufigsten auftretende Merkmal im Rahmen der Alkoholembryopathie ist die prae- und postnatale Wachstumsverzögerung. Wachstumsdefizite aufgrund einer intrauterinen Alkoholexposition wurde bei betroffenen Kindern in Frankreich (Lemoine et al. 1968), den Vereinigten Staaten (Jones and Smith 1973), Irland (Barry 1975), der Bundesrepublik Deutschland (Bierich et al. 1976), der Schweiz (Villermaulaz 1977) und Schweden (Olegard 1979) berichtet.

Nachfolgende Tierexperimente, bei denen schwangeren Tieren, meist Ratten, Alkohol zugeführt wurde, ergaben übereinstimmend geringere Geburtsgewichte und ein verzögertes Körperwachstum (Chernoff 1977; Henderson 1979; Boggan and Randall 1979; Abel 1978 a, b, 1979, 1982; Volk et al. 1980, 1984).

Dabei wird immer wieder auf die Beziehung zwischen der verabreichten Alkoholdosis und dem Schweregrad des Gewichtsdefizits hingewiesen.

Gibt man schwangeren Ratten 1 - 2 g Äthanol/kg KG über die gesamte Dauer der Schwangerschaft, so läßt sich weder ein geringeres Geburtsgewicht noch eine verzögerte Gewichtsentwicklung feststellen.

Beträgt die Dosis 4 g/kg KG, ist ein leicht erniedrigtes Geburtsgewicht bei den Jungtieren des Alkoholversuchs im Vergleich zu den Kontrolltieren festzustellen.

Diese Differenz wird jedoch wieder aufgeholt, so daß nach etwa 4 Wochen kein Unterschied mehr im Körpergewicht festzustellen ist.

6 g/kg KG führen zu einem signifikant geringeren Geburtsgewicht und zu einer persistierenden Verzögerung des Körperwachstums, bei dem nach 5 Monaten immer noch erst s85 % des normalen Körpergewichts erreicht wird (Abel 1978 a, b, 1979, 1982).

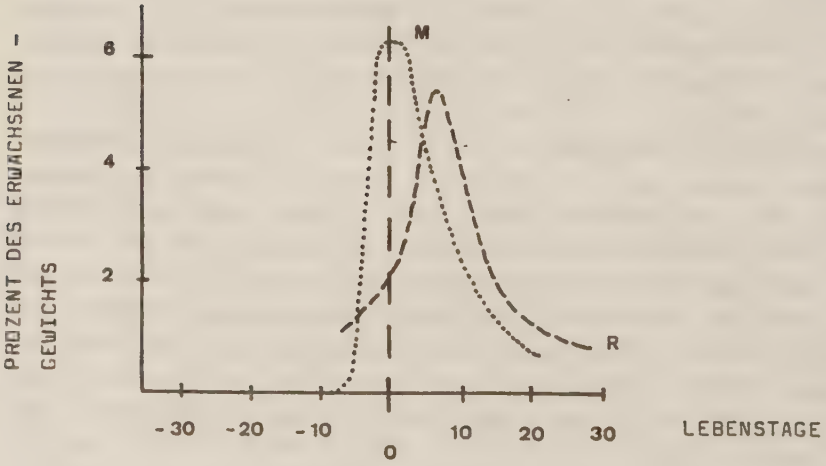
Berechnet man die zugeführte Menge an Äthanol in % der aufgenommenen Kalorien, ergibt sich ein ähnliches Bild. Volk (1977 u. 1980) ersetzte 20 % der Kalorien durch Alkohol, wobei er keine Unterschiede im Geburtsgewicht und in der postnatalen Entwicklung des ZNS fand. Erhöhte er die Dosis auf 38 % Alkohol

in der Nahrung, fand er ein erniedrigtes Geburtsgewicht, eine erhöhte perinatale Mortalität sowie ein verzögertes postnatales Körperwachstum.
Nicht nur die Dosis Alkohol ist von Bedeutung, sondern auch der Zeitpunkt, an welchem die Noxe Alkohol auf den Fetus einwirkt. So konnte gezeigt werden, daß die Wachstumsdefizite dann am größten sind, wenn Alkohol im letzten Trimester der Schwangerschaft Ratten zugeführt wird (Abel 1979).
Die Inzidenz an Mißbildungen nahm stark zu, wenn schwangere Ratten selektiv zum Zeitpunkt der Zellreifung des Fetus Alkohol bekamen, während die Zahl an Aborten dann zunahm, wenn Alkohol ausschließlich zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft gegeben wurde (Jones and Chernoff 1978).
Randall (1977) beschreibt Schäden am Skelettsystem, Herzfehler, Hydronephrosen und Hydrourether sowie Rückenmarkschäden bei Mäusen nach Alkoholzufuhr während der frühen Schwangerschaft.
Im Rahmen unserer Arbeit beschränkten wir uns auf die äußere Inspektion der Tiere, wobei wir keine anatomischen Mißbildungen feststellen konnten.
Da Alkohol nicht nur ein Suchtmittel, sondern auch ein Nahrungsmittel ist, wird die Frage nach einer möglichen Malnutrition im Rahmen der Alkoholembryopathie immer wieder gestellt.
Beim Menschen ist chronischer Alkoholismus meist mit Mangel- und Unterernährung verbunden. Um den spezifisch teratotoxischen Effekt von Alkohol untersuchen zu können, ist es deshalb wichtig, im Tierversuch eine exogene Malnutrition zu vermeiden. In unserem Versuch nahmen die Muttertiere, die Alkoholflüssigdiät bekamen, die gleiche Kalorienmenge auf wie die Kontrolltiere, so daß eine exogene Mangelernährung ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zu Abel (1982) nahmen in unserem Versuch die Alkoholmuttertiere während der Schwangerschaft in gleichem Maße an Gewicht zu wie die Kontrolltiere.
Postnatal bestand dagegen eine ausgeprägte, wahrscheinlich alkoholinduzierte, maternale Malnutrition.

Das Geburtsgewicht der Jungtiere im Alkoholversuch war signifikant kleiner, und zwar nicht nur absolut, sondern auch in Relation zum Muttergewicht, so daß die Geburtsgewichtsreduktion auf den teratotoxischen Effekt des Äthnaols zurückgeführt werden kann.
Allerdings sind die Mechanismen, die den Austausch der Nahrungsstoffe zwischen Mutter und Fetus beeinflussen, bis heute weitgehend unbekannt.
Wunderlich (1982) fand im tierexperimentellen eine geringere Aktivität an Mammatropin, einem Plazentahormon, welches den Nahrungstransport durch die Plazenta erleichtert. Ein unterschiedliches Plazentagewicht konnte im tierexperimentellen Alkoholversuch nicht festgestellt werden (Abel 1982).
So ist zur Zeit nicht zu klären, inwieweit eine durch funktionelle Störungen bei der Mutter bedingte "endogene" Mangelernährung des Fetus bei der Ausbildung der Sympotmatik eine Rolle spielt.
In-vitro-Untersuchungen von Brown (1979) an embryonalem Rattengewebe ergaben einen verminderten Protein-, DNA- und RNA-Gehalt, der den direkten Einfluß von Alkohol unter Umgehung von exogener und endogener Mangelernährung verdeutlicht.
Bei der postnatalen Körpergewichtsentwicklung war in unserem Versuch eine signifikant geringere Gewichtszunahme der Alkoholgruppe AA im Vergleich zur Kontrollgruppe KKST festzustellen. Dies war sowohl bei Betrachtung der Mittelwerte an den einzelnen Tagen als auch beim Vergleich der Regressionsgeraden der Fall.
Wie zuvor erläutert, gaben wir den Müttern der Versuchsgruppe AA auch postnatal weiterhin Alkohol, und zwar aus folgendem Grund:
In der Entwicklung des Kleinhirns läßt sich eine Phase mit erhöhter Hirnwachstumsgeschwindigkeit feststellen, die das schnelle Wachstum der Dendriten und Axone umfaßt. In dieser Phase, die als "growth spurt" (Dobbing 1968) bezeichnet wird, ist das Nervengewebe gegenüber Noxen besonders empfindlich (Davison and Dobbing 1968). Im Gegensatz zum Menschen, bei dem der "growth spurt" kurz vor bis kurz nach der Geburt

stattfindet, ist die entsprechende Phase bei der Ratte zwischen dem 6. und 9. Lebenstag zu verzeichnen (Abb. 36). Um Aussagen über den Einfluß von Äthanol auf die Entwicklung des Kleinhirns beim Menschen treffen zu können, muß demnach im tierexperimentellen Rattenversuch die postnatale Phase miteinbezogen werden.

Abb. 38 "growth spurt"; dargestellt sind die unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten des Gehirns beim Menschen (M) und bei der Ratte (R) (Modifiziert nach Davison and Dobbing 1968)



Um den prae- vom postnatalen Einfluß des Äthanols abgrenzen zu können und auch um untersuchen zu können, inwieweit ein durch Alkohol verändertes Laktationsverhalten der Mütter im tierexperimentellen Krankheitsbild eine Rolle spielt, haben wir einen Teil der Mütter postnatal gegen Ammen ausgetauscht.
Dabei konnten wir feststellen, daß ein signifikanter Unterschied in der postnatalen Gewichtsentwicklung zwischen den Gruppen KSTA und KKST nicht besteht. Dies läßt die Deutung zu, daß ein postnataler Effekt im Vergleich zum pränatalen Effekt

geringere Ausmaße hat. Wird den Jungtieren, die schon intrauterin dem Äthanol ausgesetzt waren, auch postnatal über die Laktation Alkohol zugeführt, vergrößert sich die Wachstumsdifferenz in zunehmendem Maße.

Die Folgen dieser weiterdauernden Alkoholexposition werden auch bei Betrachtung der kumulativen Mortalität deutlich. Während in den Versuchsgruppen AKST und KSTA ab Tag 4 und in der Kontrollgruppe KKST ab Tag 10 kein Tier mehr starb, nahm die Mortalitätsrate in der Versuchsgruppe AA bis zum Tag 20 konstant zu und erreichte einen Prozentwert von 89,5 %. Eine derart hohe Mortalitätsrate ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden und ist als Ausdruck der starken Teratotoxizitäten des Äthanols zu werten.

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, daß zum direkt toxischen Effekt des Alkohols der "maternale" Effekt (Kronick 1976) hinzukommt. Damit wird die Beobachtung umschrieben, daß Muttertiere, die während der Stillperiode hohen Alkoholdosen ausgesetzt waren, Veränderungen im Laktations- und Sozialverhalten zeigen (Abel 1974), so daß sie nicht mehr in der Lage waren, ihre Kinder adäquat zu ernähren.

Als Indiz dafür sei auf die postnatale Gewichtsentwicklung der Muttertiere hingewiesen. Nahm die Kontrollgruppe nach der Geburt in normalem Maße zu, verloren die Alkoholtiere in den ersten postnatalen Tagen an Gewicht und erreichten am Tag 22 ein Durchschnittsgewicht, das dem kurz nach der Geburt entsprach.

Betrachtet man die perinatale Mortalität, so ergab sich in unserem Versuch eine signifikant höhere perinatale Mortalität in der Versuchsgruppe AA im Vergleich zur Kontrollgruppe KKST. Ähnliches berichten Lochry (1980), Randall and Riley (1981), Abel (1982).

Keine Angaben in der Literatur fanden wir darüber, inwieweit immer ein gesamter Wurf von der Mortalität betroffen ist, oder ob überwiegend einzelne kranke Tiere von ansonsten gesunden Würfen starben.

In unserem Versuch ergab sich, daß innerhalb der Versuchsgruppe AA bei 24 von 26 Würfen (92,30 %), die von der Mortalität betroffen waren, der gesamte Wurf starb, dagegen in der Kontrollgruppe lediglich 1 Wurf von 6 (16,66 %) starb.
Ist ein Tier erkrankt, sind alle anderen Tiere eines Wurfes mitbetroffen.
Obwohl einige Autoren (Henderson 1979; Boggan and Randall 1979; Abel 1978 u. 1980) die Wurfgrößen postnatal standardisierten, entschieden wir uns dazu, die Nachkommen in ihren natürlichen Wurfgrößen zu belassen.
Zum einen schien uns ein Standardisieren als ein zu großer Eingriff in den natürlichen Ablauf des postnatalen Heranwachsens zu sein; zum anderen war es uns möglich, durch die große Anzahl an Versuchstieren eine genügend große Anzahl gleich großer Würfe miteinander zu vergleichen.
Bei den Wurfgrößen konnten wir im Gegensatz zu Randall (1977) keine signifikante Differenz zwischen den Alkoholtieren und der Kontrollgruppe feststellen.
Bei dem Vergleich verschiedener Wurfgrößen ergab sich sowohl bei der Wurfgröße 6 als auch bei der Wurfgröße 10 eine signifikante Differenz in der Gewichtsentwicklung des Körpers zwischen der Versuchsgruppe AA und der Kontrollgruppe KKST.
Innerhalb der Versuchsgsruppe AA konnten wir keinen Unterschied in der Gewichtsentwicklung zwischen Wurfgröße 6 und 10 ausmachen. Zwar war das durchschnittliche Geburtsgewicht der Wurfgröße 10 um etwa 1 g niedriger; die prozentuale Gewichtszunahme bis zum Tag 16 postnatal war mit 37 % sogar noch etwas günstiger wie bei der Wurfgröße 6 mit 32 %.
Ebenso wie Martin et al. (1978) und Shawitz et al. (1979) konnten wir eine deutliche zeitliche Verzögerung des Augenöffnens der Alkoholtiere feststellen. Am Tag 16 hatten bereits 100 % der Kontrolltiere die Augen geöffnet; in der Versuchsgruppe AA waren es erst 33,33 %.
Schon frühzeitig wurde darauf hingewiesen, (Ho 1972; Hollstedt 1977), daß Alkohol sich in den verschiedenen Geweben des Fetus in unterschiedlicher Konzentration anreichert, wobei das Gehirn und insbesondere das Kleinhirn besonders betroffen sind. Uns

interessierte deshalb sowohl der Vergleich der absoluten Hirngewichte zwischen den Versuchsgruppen als auch der Vergleich der relativen Hirngewichte.
Wie andere Autoren (Kornguth et al. 1979; Volk et al. 1977, 1980, 1984; Phillips and Cragg 1982) fanden wir hierbei ein niedrigeres Hirngewicht am Tag 1 - 21 postnatal nach Äthanolexposition in utero und während der Laktationsperiode. Beim Vergleich der Relation Hirngewicht zu Körpergewicht konnten wir am Tag 1 eine signifikant kleinere Relation in der Versuchsgruppe AA feststellen. Dies bedeutet, daß das Gehirn durch Alkohol in utero selektiv in stärkerem Maße geschädigt wird als der gesamte Körper.
Dieser Befund ist als ein Beweis der teratotoxischen Eigenschaft des Alkohols zu werten.
Betrachtet man die Relation Hirngewicht zu Körpergewicht über die nachfolgenden Untersuchungstage hinweg, so stellt man fest, daß sich das Verhältnis Hirngewicht zu Körpergewicht ab Tag 4 umkehrt; der Wert der Relation HG/KG wird in der Alkoholgruppe größer im Vergleich zur Kontrollgruppe, d. h. der Körper ist von der Reduktion in stärkerem Maße betroffen als das Gehirn. Dieser Befund, daß ein so lebenswichtiges Organ wie das Gehirn vor zu starkem Gewichtsverlust geschützt wird, ist als Hinweis auf das Vorliegen einer zusätzlichen Malnutrition zu werten (Winnick 1976).
So ist zusammenfassend festzustellen, daß sich dem teratotoxischen Effekt des Alkohols, der sich nur am 1. Tag postnatal in der Relation Hirngewicht zu Körpergewicht der Alkoholgruppe erkennen läßt, postnatal ein alkoholinduzierter malnutritiver Effekt auflagert, der als eine Auswirkung der langen Exposition von Alkohol auf die Muttertiere zu interpretieren ist.
Einen Zusammenhang zwischen chronischer Alkoholexposition und Zinkmangel, wie ihn verschiedene Autoren postulieren (Sullivan 1962; Hellwig 1966; Jackson 1979; Flynn 1981), konnten wir tierexperimentell in unserem Versuch nicht feststellen. Sowohl bei den Muttertieren als auch bei den Jungtieren war ein signifikantes Zinkdefizit nicht vorhanden.

Die Ergebnisse der Bestimmung des Thyroxin- und Trijodthyroninspiegels bei Jungtieren, deren Mütter während der Schwangerschaft Alkohol bekamen, sind in unserem Versuch als übereinstimmend mit der bisher erschienenen Literatur zu werten. So fanden wir wie Kornguth (1979) einen kleineren Thyroxinspiegel im Serum der Jungtiere der Versuchsgruppe AA im Vergleich zur Kontrollgruppe KKST. Ein signifikant kleinerer T4-Spiegel fand sich nur am Tag 11 postnatal.
Zu bedenken ist hierbei die relativ hohe Standardabweichung unserer Werte.
Bass (1973) beschreibt eine Verringerung des Körpergewichts im Tierexperiment bei Ratten mit Hypothyreose.
Nach Kornguth (1979) sind sich die charakteristischen Veränderungen im Rahmen einer verzögerten Kleinhirnentwicklung bei Hypothyreose und chronischer Alkoholexposition sehr ähnlich.
Bei beiden ist ein Persistieren der äußeren Körnerschicht zu beobachten, bei beiden ist die Migration der Zellen von der äußeren zur inneren Körnerschicht verzögert.
Legrand (1967) beschreibt eine verzögerte Differenzierung der Purkinjiezellen im Rahmen einer Hypothyreose.
Für uns ist im Rahmen dieser Arbeit nicht zu klären, inwieweit der direkte toxische Einfluß des Äthanols oder die durch ihn bedingte Hypothyreose für die beschriebenen Veränderungen verantwortlich zu machen sind.
In der normalen Entwicklung des Kleinhirnwurms der Ratte ist in der ersten Woche ein langsames Wachstum zu verzeichnen (Altmann 1969, 1970). Am 1. und 4. Tag post partum ist in Celloidinübersichten nur die äußere Körnerschicht zu sehen (Altmann 1969). Mit Beginn des "growth spurt" (Tag 6 - 9) verschmälert sich die äußere Körnerschicht durch die Wanderung der Körnerzellen von der äußeren zur inneren Körnerschicht (Altmann 1969). Diese Zellmigration ist am Tag 21 post partum normalerweise abgeschlossen, so daß man in Celloidinübersichten zu diesem Zeitpunkt keine äußere Körnerschicht mehr erkennen kann (Altmann 1969 u. 1972). Ein Persistieren der äußeren Körner-

schicht, wie wir es besonders am Tag 16 und 21 in den Celloidinübersichten beobachten konnten, ist nach Volk (1977) als verzögerte Ausreifung des Kleinhirns zu werten.

Wie ausgeführt, konnten wir im Rahmen unseres Versuches Befunde für den direkt-toxischen Effekt von Alkohol auf den Fetus erheben, wenn die Mutter während der gesamten Schwangerschaft Äthanol ausgesetzt ist.

Nicht zu klären ist, welchen Einfluß eine möglicherweise "endogene" Mangelernährung auf das Erscheinungsbild der Alkoholembryopathie hat.

Auch die postnatale Malnutrition durch eine alkoholgeschädigte Mutter führt zu einer Entwicklungsstörung der Nachkommen.

So sind die Ursachen einer ausgeprägten Alkoholembryopathie beim Menschen und beim Tier sowohl in der teratotoxischen Eigenschaft des Alkohols als auch in den im Rahmen der Alkoholexposition auftretenden Funktionsstörungen des Stoffwechsels zu sehen.

E ZUSAMMENFASSUNG

Schwangere Wistar-Ratten bekamen während der gesamten Schwangerschaft Alkohol zugeführt. Dabei wurden 35 % der täglichen Kalorien durch Alkohol ersetzt. Die Verabreichung erfolgte mit der Flüssigdiät Stardit; die fertige Stardit-Alkohol-Mischung hatte einen Alkoholgehalt von 10 % ($^{V}/v$).
Die Kontrolltiere bekamen nur Stardit ad libitum.
Die errechnete Kalorienaufnahme war bei beiden Gruppen etwa gleich.
Der Blutalkoholspiegel wurde gaschromatographisch ermittelt und lag zwischen 0,1 ‰ und 1,3 ‰.
Die Tiere wurden alle 2 Tage gewogen und am Tag 20 der Schwangerschaft in Einzelkäfige gesetzt. Nach dem Werfen wurde ein Teil der Muttertiere ausgetauscht, ein anderer Teil bei den Jungen belassen. Damit ergaben sich vier Versuchsgruppen, wobei bei der einen die Mütter weiterhin über die Starditdiät Alkohol in der gleichen Dosierung wie pränatal bekamen.
Die Wurfgrößen wurden belassen.
Die Wurfgröße, die perinatale und postnatale Mortalität, der Zeitpunkt der Augenöffnung und die postnatale Gewichtsentwicklung der Muttertiere wurden registriert. Die Gewichtsentwicklung der Jungtiere wurde aufgezeichnet und statistisch ausgewertet.
Am Tag 1, 4, 8, 12, 16 und 20 wurden Jungtiere aus allen Versuchsgruppen getötet, das Gehirngewicht sowie die Relation Hirngewicht zu Körpergewicht bestimmt. Die Gehirne wurden zur histologischen Untersuchung präpariert.
Blutseren der verschiedenen Versuchsgruppen wurden am Tag 1, 4, 8, 12, 16 und 20 gewonnen und die Serumspiegel von Zink, Thyroxin und Trijodthyronin bestimmt.
Bei der Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Gravidität ergab sich kein Unterschied zwischen Alkohol- und Versuchsgruppe; die Gewichtszunahme pro aufgenommene Kalorienzahl war fast identisch.

Sowohl bei der perinatalen als auch bei der kumulativen postnatalen Mortalität war eine signifikant höhere Sterberate bei der Alkoholgruppe zu registrieren.
Die Wurfgrößen waren zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich.
Bei der Augenöffnung ergab sich eine Verzögerung der Alkoholgruppe; hatten am Tag 16 bereits alle Tiere der Kontrollgruppe die Augen geöffnet, waren es in der Alkoholgruppe erst 33 %.
Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Gewichtsentwicklung der verschiedenen Versuchsgruppen. Das Geburtsgewicht, die absoluten Körpergewichte über alle gemessenen Tage sowie die erstellten Regressionsgeraden zeigten signifikant niedrigere Werte für die Alkoholgruppe. Bei den Ammengruppen war ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe nicht gegeben.
Beim Vergleich der Wurfgrößen 6 und 10 war eine signifikant kleinere Gewichtsentwicklung der Alkoholtiere im Vergleich zu den Kontrolltieren zu verzeichnen.
Innerhalb der Alkoholgruppe konnten wir keinen Unterschied in der Gewichtsentwicklung zwischen der Wurfgröße 6 und der Wurfgröße 10 erkennen.
Die absoluten Hirngewichte waren in der Alkoholgruppe stark erniedrigt; die relativen Hirngewichte zeigten am Tag 1 eine signifikant niedrigere Relation bei der Alkoholgruppe. Dies ist als Ausdruck des spezifisch teratotoxischen Effekts des Alkohols zu werten. An den nachfolgenden Untersuchungstagen kehrte sich diese Relation um; das Gehirn war nun weniger als der Körper in seiner Gewichtsentwicklung betroffen. Wir führen diese Umkehr der Gehirn-/Körpergewichtsrelation auf eine zunehmende Malnutrition der Jungtiere zurück, die durch den erst postnatal auftretenden schlechten Zustand der Muttertiere bedingt ist.
Der Vergleich der Zinkserumspiegel ergab keinen Unterschied zwischen Alkohol- und Kontrollgruppe.
Bei Bestimmung des Thyroxinspiegels ergab sich ein kleinerer T4-Spiegel ab Tag 8 in der Alkoholgruppe.
Wegen der geringen Anzahl der Testseren waren jedoch keine Signifikanzen zu errechnen.

Die Untersuchungen zur Histogenese des Kleinhirns zeigten eine persistierende äußere Körnerschicht in der Alkoholgruppe als Ausdruck einer verzögerten Ausreifung des Kleinhirns.
Die erhobenen Befunde im Rahmen der tierexperimentellen Alkoholembryopathie sind für uns Merkmale sowohl der direkt teratotoxischen Wirkung von Alkohol wie auch Ausdruck der im Rahmen von chronischem Alkoholismus entstehenden Malnutrition und der durch Alkohol bedingten Stoffwechselstörungen.

F LITERATUR

Abel, E. L., Effects of ethanol on pregnant rats and their offspring, Psychopharmacology, 57, 5, 1978.

Abel, E. L. and Dintcheff, B. A., Effects of prenatal exposure to ethanol on growth and development in rats, J. Pharmacol. Exp. Ther., 207, 916, 1978.

Abel, E. L., Effects of ethanol exposure during different gestation weeks of pregnancy on maternal weight gain and intrauterine growth retardation in the rat, Neurobehav. Toxicol., 1, 145, 1979.

Abel, E. L., Fetal alcohol syndrome: behavioral teratology, Psychol. Bull. 87, 29 - 50, 1980.

Abel E. L., In utero alcohol exposure and developmental delay of response inhibition. Alcoholism, 6, 369 - 376, 1982.

Altman, J., Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis, III. Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in rats, J. Comp. Neur., 136, 269 - 294, 1969.

Altmann, J., Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. I. The external germinal layer and the transitional molecular layer, J. Comp. Neurol., 145, 353 - 398, 1972 a.

Altman, J., Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat, II. Phases in the maturation of purkinje cells and of the molecular layer, J. Comp. Neurol., 145, 399 - 464, 1972 b.

Altman, J., Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat, II. Maturation of the components of the granular layer, J. Comp. Neurol., 145, 465 - 514, 1972 c.

Bass, N. H.; Young, E., Effect of hypothyreodism on the differentiation of neurons and glia in developing rat cerebrum, J. neur. Science, 18, 155, 1973.

Barry, R. G. G. and O'Nuallain, S. O., Case report: Foetal alcoholism, Ir. J. Med. Sci., 144, 286, 1975.

Bierich, J. R., Majewski, F., Nichaelis, R. and Tillner, J, Über das embryo-fetale Alkoholsyndrom, J. Pediat., 121, 155 - 177, 1976.

Boggan, W. O., Randall, C. L. and Dodds, H. M., Delayed sexual maturation in female C57BL/6J mice prenatally exposed to alcohol, Res. Vomm. Chem. Pathol. Pharmacol., 23, 17, 1979.

Brown, N. A., Goulding, E. H. and Fabro, S., Ethanol embryotoxicity: Direct effects on mammalian embryos in vitro, Science, 206, 573, 1979.

Chernoff, G. F., The fetal alcohol syndrome in mice: A animal model, Teratology, 15, 223 - 230, 1977.

Clarren, S. K. and Smith, D. W., The fetal alcohol syndrome, N. Engl. J. med. 298, 1063 - 1067, 1978.

Clos, J., Rebière , A., Legrand, J., Differential effects of hypothyriodism and undernutrition on the development of glia in the rat cerebellum, Brain Research, 63, 445, 1973.

Dadoune, J., Contribution à l'étude de la différenciation de la cellule de Purkinje et du cortex cérebelleux chez le rat blanc, arch. anat. Histol. Embryol., 49, 381 - 391, 1966.

Davison, A. N. and Dobbing, J., The developing brain, in: Applied Neurochemistry (Davison, A. N. and Dobbing, J., eds.) Davis, Philadelphia, PA.

De Beukelaer, M. M., Randall, C. L., Renal anomalies in the fetal alcohol syndrome, J. Pediatr., 91, 759, 1977.

Dobbing, J. and Sands, J., Vulnerability of developing brain, IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth-spurt, Biol., Neonate, 19, 363, 378, 1971.

Fisher, D., Dussault, J., Sack, J. and Chopra, I., Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep, rat, Rec. Progr. Horm. Res., 33, 59 - 197, 1977.

Feuerlein, W., Alkoholismus-Mißbrauch und Abhängigkeit, Thieme, Stuttgart, 1975.

Flynn, A., Marier. S., Sokol, R., Zink status of pregnant alcoholic women: a determinant of fetal outcome, Lancet, 14, 571, 1981.

Haggard, H. W., Jellinek, E. M., Alcohol explored, Doubleday, Garden City, New Jersey, 1942.

Hanson, J. W., Jones, K. L., Smith, D. W., Fetal alcohol syndrome, Experience with 41 patients, JAMA, 235, 1458, 1976.

Hanson, J. W., Streissguth, A. P. and Smith, D. W., The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis, J. Pediatr., 92, 457, 1978.

Helwig, H. L., Hoffer, E. M., Thulen, W. C. et al., Unnary and serum zinc levels in chronic alcoholism., Am. J. Clin. Path., 45, 156 - 159, 1966.

Henderson, G. I., Hoyumpa, A. M., McClain, C. and Schenker, S., The effects of chronic and acute alcohol administration on fetal development in the rat, Alcoholism, 3, 99, 1979.

Henderson, G. I. and Schenker, S., The effect of maternal alcohol consumption on the viability and visteral development in the newborn rat, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 16, 15 - 32, 1979.

Ho, H. T., Fritchie, G. F., Idänpään-Heikkilä, J. E. and McIsaac, W. M., Placental transfer and tissue distribution of ethanol, A radioautographic study in monkeys and hamsters, Q. J. Stud. Alcohol, 33, 458, 493, 1972.

Hollstedt, C. and Rydberg, U., Ethanol metabolism in the growing rat, Arch. Int. Pharmakodyn. Ther., 188, 341 - 348, 1970.

Hurley, L. S., Zinc deficiency in the developing rat, Fed. Proc., 22, 1332, 1969.

Hurley, L. S., Shrader, R. E., Congenital malformations of the nervous system in zinc deficient rat, Int. Rev. Neurobiol. Suppl., 1, 7 - 51, 1972.

Jackson, A. J., Schuhmacher, H., The teratogenic activity of a thalitomid analoque in rats on a low zinc diet, Teratology, 19, 19, 1979.

Jones, K., Chernoff, G., Frugs and chemicals associated with intrauterine growth deficiency, The journ. of reprod. medicine, 21, 6, 365, 1978.

Jones, K. L and Smith, D. W., Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy, Lancet ii, 999, 1973.

Jones, K. L, Smith, D. W., Ulleland, C. N. and Streissguth, A. P., Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers, Lancet i, 1267 - 1271, 1973.

Jones, K. L and Smith, D. W., The fetal alcohol syndrome, Teratology, 12, 1 - 10, 1975.

Kenzie Mc, J., Fosmire, G., Sandstead, H., Zink deficiency during the latter third of pregnancy: effects on fetal rat brain, liver, and placenta, J. Nutr., 105, 1466, 1975.

Kornguth, S. E., Rutledge, J. J., Sunderland, E., Siegel, F., Carlson, I., Smollens, J., Juhl, U and Young, B., Impeded cerebellar development and reduced serum thyroxine levels associated with fetal alcohol intoxication, Brain Res., 177, 347 - 360, 1979.

Kronick, J. B., Teratogenic effects of ethyl alcohol administered to pregnant mice, J. Obstet. Gynecol., 124, 676 - 680, 1976.

Kyllerman, M., Olegard, R, Sabel, K. G., Fetal alcohol syndrome, Dev. Med. Child Neurol., 19, 695, 1977.

Lamache, A. M, Réflexions sur la descendance des alcoholiques, Bull. Acad. Natl. Méd., 151, 517, 1967.

Landesman-Dwyer, S., Keller, L. S. and Streissguth, A. P., Naturalistic observations of newborns: effects of maternal alcohol intake, Alcoholism Clin. Exp. Res., 2, 171, 1978.

Legrand, J. et Bout, M. C., Influence de l'hypothyroidisme et de la thyroxine sur le développement des épines dentritiques des cellules de Purkinje dans le cervelet du jeune Rat, C. R. Acad. Sci. (Paris), 271, 1199 - 1202, 1970.

Lemoine, P., Harrousseau, H., Borteyru, J. P. and Menuet, J. C., Les enfants de parents alcooliques: Anomalies obervees a propos de 127 ca, Quest Med., 25, 476, 1968.

Lieber, C. S., Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury, N. Eng. J. Med., 208, 888 - 893, 1978.

Lochry, E. A., Shapiro, N. R. and Riley, E. P., Growth deficiencies in rats exposed to alcohol in utero, J. Stud. Alcohol, 41, 1031 - 1039, 1980.

Löser, H., Majewski, F., Apitz, J., Bierich, J. R., Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei embryofetalem Alkoholsyndrom, Klin. Pädiatr., 188, 233, 1976.

Majewski, F., Bierich, J. R., Löser, H., Zur Klinik und Pathogenese der Alkoholembryopathie (Bericht über 68 Patienten), Münch. Med. Wochenschr., 118, 1635, 1976.

Majewski, F., Über schädigende Einflüsse des Alkohols auf die Nachkommen, Nervenarzt, 49, 1978.

Majewski, F., Die Alkoholembryopathie: Fakten und Hypothesen, Sonderdruck: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 43, 1979.

Majewski, F., Untersuchungen zur Alkoholembryopathie, Thieme, Copythek, Stuttgart, 1980.

Mall, G., Mattfeld, T. and Volk, B., Ultrastructural morphometric study on the rat heart after chronic ethanol feeding, Virch. Arc. A., (in press), 1980.

Martin, J. C., Martin, D. C., Sigman, G. and Radow, B., Maternal ethanol consumption and hyperactivity in cross-fostered offspring, Physiol. Psychol., 6, 362, 1978.

Meinhold, H. & Wenzel, K. W., Studies on the direct radioimmunological determination of triidothyronine in serum, Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie, 12, 477 - 486, 1974 a.

Meinhold, H. & Wenzel, K. W., Radioimmunoassay of thyroxine in unextracted serum, Hormone and Metabolic Research, 6, 169 - 170, 1974 b.

Mendelson, R. and Huber, A., Maternal alcohol consumption: effect of alcohol on trace element deposition in the fetus, Alcoholism, 3, 168, 1979.

Montes, A., Herras, F. and Jolin, T., Effects of thyroidectomy and thyroxine on plasma growth hormone and insulin levels in rats, Hormone Res., 8, 148 - 158, 1977.

Müting, D., Alkoholschäden innerer Organe, Monatskurse Ärztl. Fortbild., 28, 5, 149, 1978.

Naeye, R. L., Blanc, W., Paul, C., Effects of maternal nutrition on the human fetus, Pediatries, 52, 494, 1973.

Nestler, V. M., Spohr, H. L., Steinhausen, H. C., Die Alkoholembryopathie, Enke Stuttg., 1981.

Noble, E. P. and Tewari, S., Ethanol and brain ribosomes, Fed. Proc., 34, 1942 - 1947, 1975.

Olegard, R., Sabel, K. G., Aronsson, M., Sandin, B., Johansson, P. R., Carlsson, C., Kyllerman, M., Iverson, K. and Hrbek, A., Effects on the child of alcohol abuse during pregnancy, Acta Paediatr. Scand., 275, 112, 1979.

Palmer, R. H., Quelette, E. M., Warner, L, Leichtmann, S. R., Congenital malformations in offspring of a chronic alcoholic mother, Pediatrics, 53, 490, 1974.

Pfeiffer, J., Majewski, F., Fischbach, H., Bierich, J. R., Volk, B., Alcohol embryopathy. Neuropahtology of 3 children and 3 fetuses, J. Neurol. Sci., 41, 125, 1979.

Phillips, S., Cragg, B., A change in susceptibility of rat cerebellar purkinje cells to damage by alcohol during fetal, neonatal and adult life, Neuropathology, 8, 441, 1982.

Prasad, A. S., Effect of ethanol on zinc metabolism, in Alcohol and Nutrition, Li, T., Schenker, S. and Lumeng, L., Eds., US Department of Health, Education and Welfare, Rockville, Md., 157, 1979.

Quazi, Q., Masakawa, A., Milman, D., McGann, B., Renal anomalies in fetal alcohol syndrome, Pediatrics, 63, 886, 1979.

Randall, C. L, Taylor, W. J. and Walker, D. W., Ethanol, induced malformations in mice, Alcohol. Clin. Exp. Res., 1, 219 - 224, 1977.

Randall, C., Rile, E., Prenatal alcohol exposure: current issues and the status of animal research, Neurobeh. Toxicol. and Teratol., 3, 111, 1981.

Rakic, P., Cell migration and neuronal ectopias in the brain, Birth Defects: Original Article Series, 11, 95 - 130, 1975.

Rawat, A. K., Ribosomal protein synthesis in the fetal and neonatal rat brain as influenced by maternal ethanol consumption, Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol., 12, 723, 1975.

Sandstedt, H., Gillespie, D., Brady, R., Zink deficiency: effect on brain of the suckling rat, Pediat. res., 6119, 1972.

Shaw, J., Trace elements in the fetus and young infant, Am. j. dis. child, 133, 1260, 1979.

Shaywitz, B. A., Griffieth, G. G. and Warshaw, J. B., Hyperactivity and cognitive deficits in developing rat pups born to alcoholic mothers: an experimental model of the expanded fetal alcohol syndrome (EFAS), Neurobehav. Toxicol., 1, 113, 1979.

Spohr, H. L., Majewski, F., Nolte, R., EEG-examination by children with fetal alcohol syndrome, 7th Conference of European Teratologic Society, Sept. 1979, Herzlia, Israel.

Streissguth, A. P., Little, R. E., Herman, C. and Woodell, B. S., IQ in children of recovered alcoholic mothers compared with matched controls, Alcoholism, 3, 197, 1979.

Streissguth, A. P., Landesman-Dwyer, S., Martin, J. C. and Smith, D. W., Teratogenetic effects of alcohol in humans and laboratory animals, Science, 209, 353 - 361, 1980.

Sullivan, J. P., Lankford, H. G., Unnary excretion of zinc in alcoholism and post alcoholic cirrhosis, Am. J. Clin. Nautr., 10, 153 - 157, 1962.

Véghely, P., The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis, Acta paediatrica academicae scientarum Hungiaricae, 19, 171, 1978.

Volk, B., Delayed cerebellar histogenesis in 'embryo-fetal alcohol syndrome'. Light microscopic study of the rat cerebellum, Acta Neuropathol., 39, 157 - 163, 1977.

Volk, B., Tierexperimentelle Studien zur Alkoholembryofetopathie, Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Kleinhirn der Ratte, Habilitationsschrift, Universität Heidelberg, 1980.

Volk, B., Berlet, H. H. and Maletz, J., The influence of alcohol on cerebellar histo- and synaptogenesis, Light and electron microscopic histochemical and neurochemical investigations of the rat cerebellar cortex, Drug Alcohol Depend., 6, 67, 1980 a.

Volk, B., Maletz, J., Tiedemann, M., Ilzenhöfer, H., Berlet, H. H., Impaired development of synaptic junctions of rat brain in fetal alcohol syndrome, Morphological and biochemical studies, in: Proceedings of the Third Meeting of the European Society of Neurochemistry, Ljubljana (Brzin, M., Sket, D. and Bachelard, H. eds.) Pergamon Press, Oxford, 407, 1980 b).

Volk, B., Maletz, J., Tiedemann, M., Mall, G., Klein, C. and Berlet, H. H., , Impaired maturation of Purkinje cells in the fetal alcohol syndrome of the rat. Light and electron microscopic investigations, Acta Neuropathol., 54, 19 - 29, 1981.

Volk, B., Neurohistological and neurobiological aspects of fetal alcohol syndrome in the rat, Neurobehav. Terat., 163, 1984.

Wilson, C., Offord, J., Children of alcoholics: Report of a preliminary study and comments on the literature, J. Studies Alcohol, 39, 121, 1978.

Winick, M., Malnutrition and Brain Development, Oxford University press, Oxford, 1976.

Wunderlich, S. M., Surendra Baliga, B. and Munro, H. N., Rat placental protein synthesis and peptide hormone secretion in relation to malnutrition from protein deficiency or alcohol administration, J. Nutr., 109, 1534 - 1541.

LEBENSLAUF

11.2.1958	geb. als Sohn von Heinz F. Schweigler, Textilkaufmann und Hedwig Schweigler geb. Moser in Freiburg i/Breisgau
1964 - 1967	Besuch der Lessing-Volksschule in Freiburg i/Breisgau
1967 - 1976	Besuch des humanistischen Keplergymnasiums in Freiburg
Okt. 1976	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
Aug. 1978	Ärztliche Vorprüfung an der FU Berlin
Aug. 1979	Erstes Ärztliches Staatsexamen an der FU Berlin
Sept. 1982	Zweites Ärztliches Staatsexamen an der FU Berlin
1982 - 1983	Ausbildung im Praktischen Jahr in Berlin
Okt. 1983	Drittes Ärztliches Staatsexamen an der FU Berlin
Jan. 1984	Approbation
Mai 1984	Aufnahme des ärztlichen Berufs als Assistenzarzt an der Abteilung für Anaesthesie am Krankenhaus Moabit in Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen